

Année 2009



LES NETTOYANTS AURICULAIRES
LORS D'OTITE EXTERNE CHEZ LE CHIEN

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

par

Clara BOUREL

Née le 17 octobre 1984 à Nantes (Loire-Atlantique)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Mme Geneviève MARIIGNAC

Maître de conférences à l'École Nationale vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mr Sébastien PERROT

Maître de conférences à l'École Nationale vétérinaire d'Alfort

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur,

de la Faculté de Médecine de Créteil,

qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse
hommage respectueux.

A Madame le Docteur MARIGNAC Geneviève,

qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,

qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse
gratitude

pour sa disponibilité et ses conseils,
sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur PERROT Sébastien,

Qui m'a fait l'honneur d'être mon assesseur,

pour sa relecture attentive et ses conseils,
sincères remerciements.

A Jean-Philippe, parfois loin des yeux, mais toujours près du cœur,

A ma famille, qui me soutient depuis toujours,

A mes amis d'Alfort et d'ailleurs, à ces moments de rires, de pleurs, et de flous,

A mon Ancien, à mes poulots,

A tous les vétérinaires que j'ai croisés et qui m'ont tant appris,

A mon ange gardien, sans qui je ne serai jamais arrivée là où j'en suis.

LES NETTOYANTS AURICULAIRES LORS D'OTITE EXTERNE CHEZ LE CHIEN

BOUREL Clara

Résumé :

Les otites externes chez le chien sont une pathologie courante, cependant les signes cliniques sont très diversifiés. Leur traitement nécessite une bonne connaissance de la physiopathologie de ces maladies afin d'adapter un nettoyage spécifique selon l'examen clinique. De nombreux nettoyants auriculaires sont actuellement disponibles en France et à l'étranger. Ils contiennent plusieurs principes actifs et excipients, et ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché. Cette thèse propose des rappels sur l'oreille du chien sain et du chien atteint d'une otite externe. Elle actualise les données pharmaceutiques des différentes molécules déjà utilisées dans les nettoyants auriculaires chez l'Homme et le chien. Elle étudie aussi la possibilité d'incorporer d'autres excipients ou principes actifs courants en dermatologie. Finalement, des ingrédients pour trois types de nettoyants auriculaires, d'usage courant, céruminolytique, et antiseptique seront proposés, en tenant compte du risque d'ototoxicité.

Mots clés : OREILLE / OTITE EXTERNE / OTOTOXICITE / FLORE
MICROBIENNE / TRAITEMENT / NETTOYANT AURICULAIRE /
CERUMINOLYTIQUE / ANTISEPTIQUE / CARNIVORE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. Geneviève MARIGNAC

Assesseur : Dr. Sébastien PERROT

Invité : Dr Jean-Luc PETIT

Adresse de l'auteur :

Clara BOUREL

2 rue de la Bonodière

44115 Haute-Goulaine

France

EAR CLEANSERS FOR DOGS WITH OTITIS EXTERNA

BOUREL Clara

Summary :

Otitis externa is a common but varied pathology in the dog. Understanding its physiopathology is essential for adapting the treatment and the cleansing according to the veterinary examination. A lot of ear cleansers are currently available in France and other countries. They contain many active ingredients and excipients, and no approval is required for their sale and distribution. This bibliographical study presents a review of both healthy ears and ears affected by otitis externa. It updates pharmaceutical data about molecules used in the current ear cleanser for dogs and humans. It examines the potential uses of others excipients or active ingredients widely used in dermatology. Lastly, ingredients for three different kinds of ear cleansers, an ordinary cleanser, a ceruminolytic cleanser, and an antibacterial cleanser are proposed, taking into account ototoxicity.

Keywords : EAR/ OTITIS EXTERNA / OTOTOXICITY/ MICROFLORA /
THERAPY / EAR CLEANSER / CERUMINOLYTIC / ANTISEPTIC / CARNIVORE /
DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. Geneviève MARIGNAC

Assessor : Dr. Sébastien PERROT

Guest : Dr Jean-Luc Petit

Author's address:

Clara BOUREL

2 rue de la Bonodière

44115 Haute-Goulaine

FRANCE

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| Liste des figures : | 7 |
| Liste des tableaux..... | 9 |
| Liste des annexes : | 11 |
| Introduction | 15 |
| I. <u>L'oreille externe du chien, un organe en contact avec les produits topiques d'hygiène auriculaire :</u>..... | 17 |
| A. Rappels sur l'anatomie et la physiologie de l'oreille externe d'un chien :..... | 17 |
| 1. Anatomie de l'oreille du chien : | 17 |
| a) L'oreille externe en communication avec l'environnement | 17 |
| (1) <i>Le pavillon auriculaire ou auricule :</i> | 18 |
| (2) <i>Le conduit auditif externe :</i> | 19 |
| (3) <i>Innervation :</i> | 19 |
| (4) <i>Vascularisation :</i> | 20 |
| b) Les oreilles moyenne et interne protégées du milieu extérieur : | 20 |
| (1) <i>Le tympan :</i> | 21 |
| (2) <i>L'oreille moyenne et l'oreille interne :</i> | 21 |
| c) Histologie de l'oreille externe du chien : | 22 |
| (1) <i>L'épiderme :</i> | 22 |
| (2) <i>Les follicules pileux :</i> | 22 |
| (3) <i>Les glandes sébacées et cérumineuses :</i> | 22 |
| (4) <i>Le derme :</i> | 23 |
| 2. Physiologie de l'oreille externe du chien : | 23 |
| a) Le cérumen : produit de sécrétion de l'oreille externe : | 23 |
| (1) <i>Composition :</i> | 23 |
| (2) <i>Les différents types de cérumen :</i> | 25 |
| (3) <i>Les céruminolithes :</i> | 25 |
| (4) <i>Fonctions du cérumen :</i> | 26 |
| (5) <i>Migration épithéliale :</i> | 27 |
| b) Le microclimat de l'oreille externe : | 27 |
| (1) <i>La température :</i> | 27 |
| (2) <i>L'humidité :</i> | 27 |

| | |
|---|-----------|
| (3) <i>Le pH</i> : | 27 |
| 3. Conclusion : | 28 |
| B. Microbiologie de l'oreille du chien : | 28 |
| 1. Les levures : | 28 |
| a) <i>Malassezia pachydermatis</i> : | 28 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 28 |
| (2) <i>Pathogénicité</i> : | 29 |
| (3) <i>Facteurs favorisant les otites à Malassezia</i> : | 29 |
| (4) <i>Sensibilité</i> : | 31 |
| 2. Les bactéries : | 31 |
| a) <i>Staphylococcus</i> : | 31 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 31 |
| (2) <i>Facteurs favorisant</i> : | 31 |
| b) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : | 31 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 31 |
| (2) <i>Pathogénicité</i> : | 31 |
| (3) <i>Facteurs favorisant</i> : | 32 |
| (4) <i>Résistance</i> : | 32 |
| c) <i>Proteus</i> : | 33 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 33 |
| (2) <i>Pathogénicité</i> : | 33 |
| (3) <i>Résistance</i> : | 33 |
| d) <i>Streptocoques</i> : | 33 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 33 |
| (2) <i>Résistance</i> : | 33 |
| e) <i>Corynebacterium</i> : | 33 |
| (1) <i>Rappels</i> : | 33 |
| (2) <i>Pathogénicité</i> : | 34 |
| 3. Caractéristiques globales de la flore microbienne : | 34 |
| a) Flore microbienne de l'oreille saine ou malade : | 34 |
| b) Rôle des sucres de surface dans l'interaction hôte-micro-organisme : | 36 |
| c) Rôle des lipides de surface dans la prévention des infections : | 37 |
| 4. Conclusion : | 37 |
| C. Rappels sur les otites : | 37 |
| 1. Facteurs prédisposants et cause primaire d'une otite: | 37 |
| 2. Les différentes formes cliniques d'otites observées: | 39 |
| a) Classement : | 39 |

| | |
|---|-----------|
| (1) <i>Otite érythémateuse</i> :..... | 39 |
| (2) <i>Otite érythémato-cérumineuse</i> :..... | 39 |
| (3) <i>Otite proliférative</i> :..... | 40 |
| (4) <i>Otite suppurée</i> :..... | 40 |
| (5) <i>Otite ulcéralive</i> :..... | 40 |
| b) Les différents types d'écoulements auriculaires observés : | 40 |
| c) Evaluation cytologique :..... | 41 |
| (1) <i>Oreille saine</i> :..... | 41 |
| (2) <i>Allergies, endocrinopathies, séborrhée</i> :..... | 41 |
| (3) <i>Otites cérumineuses</i> | 41 |
| (4) <i>Otites à Malassezia</i> : | 42 |
| (5) <i>Otites bactériennes non purulentes ou otites mixtes</i> :..... | 42 |
| (6) <i>Otites purulentes</i> : | 42 |
| (7) <i>Tumeurs</i> :..... | 42 |
| (8) <i>Maladie auto-immune</i> :..... | 43 |
| d) Evaluation histologique :..... | 43 |
| e) Etapes du diagnostic lors d'otite externe chez le chien :..... | 44 |
| 3. Facteurs favorisant les rechutes d'une otite : | 45 |
| 4. Synthèse des facteurs influençant le choix d'un nettoyant auriculaire lors d'une otite :..... | 45 |
| a) Les stades évolutifs de l'otite :..... | 45 |
| b) L'intégrité de la membrane tympanique : | 46 |
| D. Conséquences sur l'utilisation d'un nettoyant auriculaire : | 46 |
| 1. Techniques de nettoyage auriculaire :..... | 46 |
| a) Dans quels cas est-il utile d'effectuer un nettoyage de l'oreille ?..... | 47 |
| b) L'épilation, une action préliminaire nécessaire ?..... | 48 |
| c) Avantages et inconvénients des différentes techniques : | 48 |
| (1) <i>Nettoyage manuel avec du coton</i> :..... | 48 |
| (2) <i>Nettoyage manuel à l'aide d'un produit liquide</i> :..... | 49 |
| (3) <i>Irrigation de l'oreille</i> :..... | 50 |
| (4) <i>Le vidéo-otoscope</i> :..... | 52 |
| 2. Contre-indications et effets indésirables : | 52 |
| E. Conclusion : | 53 |
| II. <u>Les différents nettoyants auriculaires pour chien :</u> | 55 |
| A. Législation :..... | 55 |
| 1. Les nettoyants auriculaires : des médicaments ?..... | 55 |
| 2. Principes de base de la directive européenne 98/8/EC :..... | 56 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3. | Obligations dans la fabrication des nettoyants auriculaires : | 56 |
| B. | Nettoyants auriculaires présents sur le marché vétérinaire : | 57 |
| 1. | Marché français : | 57 |
| a) | Répartition des ventes de nettoyants auriculaires en France : | 57 |
| b) | Nettoyants auriculaires pour chiens disponibles en France : | 58 |
| 2. | Marché britannique et américain du nettoyant auriculaire: | 62 |
| 3. | Principes actifs et excipients : | 68 |
| a) | Solvants : | 69 |
| (1) | <i>Définition</i> : | 69 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 70 |
| (3) | <i>Exemples de solvants</i> : | 70 |
| (4) | <i>Toxicité</i> | 71 |
| b) | Agents céruminolytiques : | 71 |
| (1) | <i>Définition</i> | 71 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 72 |
| (3) | <i>Exemples d'agents céruminolytiques</i> : | 72 |
| (4) | <i>Toxicité</i> : | 73 |
| c) | Agents émoullissants et hydratants : | 73 |
| (1) | <i>Définition</i> : | 73 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 74 |
| (3) | <i>Exemples d'agents émoullissants</i> : | 74 |
| d) | Agents surfactants : | 75 |
| (1) | <i>Définition</i> : | 75 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 76 |
| (3) | <i>Exemples d'agents surfactants</i> : | 76 |
| e) | Agents moussants : | 77 |
| (1) | <i>Définition</i> : | 77 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 77 |
| (3) | <i>Exemples d'agents moussants</i> : | 77 |
| (4) | <i>Toxicité</i> : | 77 |
| f) | Agents asséchants : | 77 |
| (1) | <i>Définition</i> | 77 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 77 |
| (3) | <i>Exemple d'agents asséchants</i> : | 78 |
| g) | Agents antiseptiques : | 78 |
| (1) | <i>Définition</i> : | 78 |
| (2) | <i>Utilisation</i> : | 79 |
| (3) | <i>Exemple d'agents antiseptiques</i> : | 79 |

| | |
|--|------------|
| (4) Toxicité : | 82 |
| a) Antifongiques : | 82 |
| (1) Définition : | 82 |
| (2) Exemple d'antifongiques : | 82 |
| b) Agents anesthésiques : | 83 |
| (1) Définition : | 83 |
| (2) Utilisation : | 83 |
| (3) Exemples d'agents anesthésiques : | 84 |
| (4) Toxicité : | 84 |
| c) Anti-prurigineux et anti-inflammatoires: | 85 |
| (1) Définition : | 85 |
| (2) Exemples d'agents anti-prurigineux et anti-inflammatoires: | 85 |
| 4. Autres molécules utilisables en fonction de leur utilisation la plus courante | 88 |
| a) Anti-acnéiques : | 88 |
| b) Les anti-séborrhéiques : | 89 |
| 5. Conclusion : | 89 |
| C. Etudes comparatives de quelques nettoyants auriculaires :..... | 90 |
| 1. Etudes <i>in vitro</i> : | 90 |
| a) Activité céruminolytique : | 90 |
| b) Activité antimicrobienne : | 93 |
| (1) Léoreilles, Epi-Otic, Dermacool : | 93 |
| (2) Epi-Otic contre Otoclean : | 94 |
| 2. Etudes prospectives <i>in vivo</i> : | 95 |
| a) Activité antiseptique mixte : | 95 |
| b) Evaluation de l'action sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : | 98 |
| c) Epi-Otic advanced ®, de la nouveauté? | 99 |
| d) Evaluation de l'effet nettoyant de l'Otoclean® sur des oreilles : | 101 |
| 3. Conclusion : | 102 |
| D. Ototoxicité :..... | 102 |
| 1. Définition : | 102 |
| 2. Signes cliniques : | 103 |
| 3. Etiologie : | 103 |
| 4. Les agents ototoxiques : | 104 |
| 5. Les potentiels évoqués auditifs : | 105 |
| 6. Stratégies pour limiter le risque d'ototoxicité : | 106 |
| E. Conclusion : | 107 |

III. Aide aux choix des substances susceptibles d'entrer dans la composition de trois types de nettoyants auriculaires en vue d'essais cliniques : 109

| | |
|---|------------|
| A. Formulations proposées dans la littérature de deux nettoyants auriculaires synergiques au traitement antibiotique topique : | 111 |
| B. Produit de nettoyage courant des oreilles : | 112 |
| 1. Indications : | 112 |
| 2. Molécules intéressantes pour le nettoyage courant : | 113 |
| 3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ? | 114 |
| 4. Qui sera concerné par la vente ? | 114 |
| C. Produit céruminolytique : | 115 |
| 1. Indications : | 115 |
| 2. Quelles molécules faudrait-il utiliser ? | 115 |
| 3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ? | 116 |
| 4. Qui sera concerné par la vente ? | 117 |
| D. Produit nettoyant synergique avec les traitements antibiotiques : | 118 |
| 1. Indications : | 118 |
| 2. Quelles molécules faudrait-il utiliser ? | 118 |
| 3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ? | 119 |
| 4. Qui sera concerné par la vente ? | 120 |
| E. Et le contenant ? | 120 |
| Conclusion | 123 |
| Bibliographie : | 125 |
| Annexes | 133 |

LISTE DES FIGURES :

| | |
|--|----|
| <i>Figure 1 : Schéma de l'oreille externe droite du chien (Evans 1993).</i> | 18 |
| <i>Figure 2 : Schéma de coupe transversale de l'oreille du chien passant par le conduit auditif externe (Reece, 1997).</i> | 19 |
| <i>Figure 3 : Organisation anatomique de l'oreille : Vue rostrale de l'oreille droite (Chatelain, 1993).</i> | 20 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1: Les différents types de lipides contenus dans le cérumen d'un chien sain : | 24 |
| Tableau 2: Récapitulatif des interprétations possibles, mais non exhaustives, des différentes couleurs du cérumen du chien atteint d'otite : | 25 |
| Tableau 3: Synthèse de la flore microbienne (% d'incidence) isolée à partir du canal externe de l'oreille de chiens sains : | 34 |
| Tableau 4: Synthèse de la flore microbienne (% d'incidence) isolée à partir du canal externe de l'oreille de chiens atteints d'otite externe : | 35 |
| Tableau 5: Liste modifiée des facteurs favorisant l'apparition d'otite externe chez le chien: | 38 |
| Tableau 6: Liste modifiée des causes primaires d'otite externe chez le chien: | 38 |
| Tableau 7: Procédure recommandée pour le diagnostic d'une otite externe : | 44 |
| Tableau 8: Répartition des ventes des nettoyants auriculaires de la centrale d'achat Alcyon au cours de l'année 2007 : | 58 |
| Tableau 9: Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché vétérinaire français en 2007 : | 58 |
| Tableau 10: Composition et propriété des nettoyants auriculaires présents sur le marché français de médecine humaine en 2007 : | 61 |
| Tableau 11: Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché britannique vétérinaire en 2004 : | 62 |
| Tableau 12: Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché américain vétérinaire en 2004: | 66 |
| Tableau 13: Principales plantes médicinales avec des propriétés émoullientes: | 75 |
| Tableau 14: Principales plantes médicinales avec une activité astringente: | 78 |
| Tableau 15: Principales plantes médicinales avec des propriétés antiseptiques : | 80 |
| Tableau 16: Huiles essentielles possédant des propriétés antifongiques: | 83 |
| Tableau 17: Plantes et huiles essentielles possédant des propriétés anti-inflammatoires: | 86 |
| Tableau 18: Composition du cérumen artificiel des études de Nielloud et al. et de Sanchez et al. : | 91 |
| Tableau 19: Comparaison du protocole expérimental des études de Sanchez et al. et Nielloud et al.: | 92 |
| Tableau 20: Durée d'exposition nécessaire aux différents topiques (dilués au 1/5 ^e) pour obtenir un milieu stérile in vitro : | 94 |
| Tableau 21: Composition du nettoyant Epi-Otic [®] : | 96 |
| Tableau 22: Micro-organismes identifiés avant et après le traitement : | 97 |
| Tableau 23: Activité supposée des molécules contenues dans l'Epi-Otic [®] in vivo selon les auteurs: | 98 |
| Tableau 24: Composition de l'Epi-Otic et de l'Epi-Otic advanced [®] : | 100 |

LISTE DES ANNEXES :

| | |
|---|------------|
| <i>Annexe 1 : Grille de notation du produit de nettoyage courant.....</i> | <i>135</i> |
| <i>Annexe 2 : Grille de notation du produit céruminolytique</i> | <i>136</i> |
| <i>Annexe 3 : Grille de notation du produit antiseptique</i> | <i>137</i> |
| <i>Annexe 4 : Acide acétique</i> | <i>138</i> |
| <i>Annexe 5 : Acide azélaïque.....</i> | <i>139</i> |
| <i>Annexe 6 : Acide benzoïque.....</i> | <i>140</i> |
| <i>Annexe 7 : Acide benzoïque esters d'alkyls en c12-c15.....</i> | <i>141</i> |
| <i>Annexe 8 : Alcool benzylique</i> | <i>142</i> |
| <i>Annexe 9 : Acide borique.....</i> | <i>143</i> |
| <i>Annexe 10 : Acide distéarique</i> | <i>144</i> |
| <i>Annexe 11 : Acide édétique</i> | <i>145</i> |
| <i>Annexe 12 : Hexamidine isetionate.....</i> | <i>146</i> |
| <i>Annexe 13 : Acide lactique</i> | <i>147</i> |
| <i>Annexe 14 : Acide linoléique</i> | <i>148</i> |
| <i>Annexe 15 : Acide linoléique</i> | <i>149</i> |
| <i>Annexe 16 : Acide malique</i> | <i>150</i> |
| <i>Annexe 17 : Acide oléique</i> | <i>151</i> |
| <i>Annexe 18 : Acide salicylique</i> | <i>152</i> |
| <i>Annexe 19 :Acide sapiénique.....</i> | <i>153</i> |
| <i>Annexe 20 : Acide trichloroacétique.....</i> | <i>154</i> |
| <i>Annexe 21 : Aldioxa.....</i> | <i>155</i> |
| <i>Annexe 22 : Allantoïne</i> | <i>156</i> |
| <i>Annexe 23 : Aloe vera.....</i> | <i>157</i> |
| <i>Annexe 24 : Bis (D-gluconato-01,02) zinc.....</i> | <i>158</i> |
| <i>Annexe 25 : Borax</i> | <i>159</i> |
| <i>Annexe 26 : Butane-1,3-diol.....</i> | <i>160</i> |
| <i>Annexe 27 : Butylated hydroxytoluène</i> | <i>161</i> |
| <i>Annexe 28 : Capsaïcine.....</i> | <i>162</i> |
| <i>Annexe 29 : Chlorhexidine.....</i> | <i>163</i> |
| <i>Annexe 30 : 6-chlorothymol</i> | <i>164</i> |

| | |
|---|-----|
| <i>Annexe 31 : 4-chloro-3,5-xylénol</i> | 165 |
| <i>Annexe 32 : Chlorure de benzalkonium</i> | 166 |
| <i>Annexe 33 : Methylrosanilinium chloride</i> | 167 |
| <i>Annexe 34 : Cholesterol</i> | 168 |
| <i>Annexe 35 : Citrate de sodium dihydraté</i> | 169 |
| <i>Annexe 36 : Citric acid monohydrate</i> | 170 |
| <i>Annexe 37 : Crotamiton</i> | 171 |
| <i>Annexe 38 : Diacétate de propane-1,2-diyle</i> | 172 |
| <i>Annexe 39 : Di(acétate) d'hydroxyaluminium</i> | 173 |
| <i>Annexe 40 : Dimethylsulfoxyde</i> | 174 |
| <i>Annexe 41 : Dipyrithione</i> | 175 |
| <i>Annexe 42 : DL-menthol</i> | 176 |
| <i>Annexe 43 : Docusate sodique</i> | 177 |
| <i>Annexe 44 : Eau</i> | 178 |
| <i>Annexe 45 : Ephedrine chlorhydrate</i> | 179 |
| <i>Annexe 46 : Ethanol</i> | 180 |
| <i>Annexe 47 : Glycerol</i> | 181 |
| <i>Annexe 48 : Squalane</i> | 182 |
| <i>Annexe 49 : Huiles de paraffine</i> | 183 |
| <i>Annexe 50 : Hydrogénocarbonate de sodium</i> | 184 |
| <i>Annexe 51 : 4-hydroxybenzoate de méthyle</i> | 185 |
| <i>Annexe 52 : 4-hydroxybenzoate de propyle</i> | 186 |
| <i>Annexe 53 : Hydroxypropyl cellulose</i> | 187 |
| <i>Annexe 54 : Ichtammol</i> | 188 |
| <i>Annexe 55 : Lactate d'ammonium</i> | 189 |
| <i>Annexe 56 : Lactate d'éthyle</i> | 190 |
| <i>Annexe 57 : Lanoline</i> | 191 |
| <i>Annexe 58 : Lidocaïne</i> | 192 |
| <i>Annexe 59 : Lidocaïne chlorhydrate</i> | 193 |
| <i>Annexe 60 : Melaleuca alternifolia</i> | 194 |
| <i>Annexe 61 : Myristate d'isopropyle</i> | 195 |
| <i>Annexe 62 : N-chlorotaurine</i> | 196 |
| <i>Annexe 63 : Imidurea</i> | 197 |
| <i>Annexe 64 : Lauromacrogol 400</i> | 198 |
| <i>Annexe 65 : Nonoxinols</i> | 199 |

| | |
|---|-----|
| <i>Annexe 66 : Octoxinols</i> | 200 |
| <i>Annexe 67 : Oxyde de zinc</i> | 201 |
| <i>Annexe 68 : Peroxyde de dibenzoyl</i> | 202 |
| <i>Annexe 69 : Peroxyde d'hydrogène</i> | 203 |
| <i>Annexe 70 : Peroxyde d'hydrogène urée</i> | 204 |
| <i>Annexe 71 : Peroxyde de zinc</i> | 205 |
| <i>Annexe 72 : Petrolatum</i> | 206 |
| <i>Annexe 73 : 2 phenoxyéthanol</i> | 207 |
| <i>Annexe 74 : Phényléphrine</i> | 208 |
| <i>Annexe 75 : Poloxamer</i> | 209 |
| <i>Annexe 76 : Polyéthylène glycol</i> | 210 |
| <i>Annexe 77 : Polysorbate 80</i> | 211 |
| <i>Annexe 78 : Potassium sorbate</i> | 212 |
| <i>Annexe 79 : Povidone-iodine</i> | 213 |
| <i>Annexe 80 : Prilocaine</i> | 214 |
| <i>Annexe 81 : Prilocaine chlorhydrate</i> | 215 |
| <i>Annexe 82 : Propane-1,2-diol</i> | 216 |
| <i>Annexe 83 : Propane-2-ol</i> | 217 |
| <i>Annexe 84 : Proxymétacaine</i> | 218 |
| <i>Annexe 85 : Résorcinol</i> | 219 |
| <i>Annexe 86 : Succinate de dilithium</i> | 220 |
| <i>Annexe 87 : Sulfate de sodium et de dodécyle</i> | 221 |
| <i>Annexe 88 : Tétracaine chlorhydrate</i> | 222 |
| <i>Annexe 89 : Thymol</i> | 223 |
| <i>Annexe 90 : Triclosan</i> | 224 |
| <i>Annexe 91 : Trometamol</i> | 225 |
| <i>Annexe 92 : Tyloxapol</i> | 226 |
| <i>Annexe 93 : Urée</i> | 227 |
| <i>Annexe 94 : Xylène</i> | 228 |

INTRODUCTION

L'otite externe est une pathologie plurifactorielle qui affecte environ 6 à 20% des chiens présentés en consultation contre seulement 2 à 6% des chats (Marignac, 2000). Chez le chien, le traitement nécessite en général un nettoyage auriculaire avec un produit d'hygiène qui ne nécessite pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cependant, dans certains cas, l'utilisation d'un médicament auriculaire local voire systémique (bénéficiant d'une AMM) en plus du nettoyant peut s'avérer nécessaire.

La vente des nettoyants auriculaires, qui sont des produits d'hygiène, peut intervenir dans une clinique vétérinaire lors de différentes situations que nous pourrions globalement regrouper de la façon suivante.

La première situation correspond à l'achat d'un produit de nettoyage courant pour un simple nettoyage des oreilles. En général, les propriétaires demandeurs de ce type de produit possèdent des chiens qui appartiennent à une race prédisposée aux otites, qui ont été traités pour une otite, ou qui ont tout simplement les oreilles un peu sales. Cette demande peut se faire au cours de la consultation, mais il n'est pas rare qu'elle se réalise au comptoir, auprès de l'assistant(e) vétérinaire, dans une animalerie ou pharmacie. Ce produit de nettoyage courant devra donc, comme tout produit d'hygiène, avant tout ne pas nuire au chien : « *Primum non nocere* ».

La deuxième situation correspond à celle où le vétérinaire est confronté à une otite cérumineuse, où le conduit est encombré par un excès de cérumen. L'emploi d'un nettoyant auriculaire spécial pour dissoudre ce cérumen sera alors indispensable. Contrairement à ce qui est observé dans l'espèce humaine, les obstructions complètes par un bouchon solide chez le chien sont rares.

Enfin la troisième situation correspond à celle où le vétérinaire sera confronté en consultation à une otite bactérienne, purulente. Le nettoyant auriculaire aura alors pour but de permettre au médicament topique d'accéder plus facilement à l'épiderme. Son action pourrait, dans l'idéal, être synergique avec le traitement antibiotique qui sera mis en place.

Après avoir revu les caractéristiques anatomiques et microbiologiques de l'oreille du chien, nous nous intéresserons à l'étiologie des otites canines afin de mieux appréhender l'étude des différents nettoyants auriculaires disponibles actuellement sur le marché. Dans une troisième partie, nous proposerons des pistes de recherche pour la formulation de nouveaux nettoyants auriculaires susceptibles de mieux répondre aux attentes du marché en nous fondant sur l'analyse des propriétés des ingrédients.

I. L'OREILLE EXTERNE DU CHIEN, UN ORGANE EN CONTACT AVEC LES PRODUITS TOPIQUES D'HYGIENE AURICULAIRE :

Le nettoyage auriculaire a pour but de retirer le cérumen en excès, soit pour un simple entretien hygiénique de l'oreille, soit en cas d'otite, pour rendre la surface de l'épiderme qui tapisse l'oreille externe accessible au traitement médical. Si l'on ne respecte pas certaines précautions, le nettoyage peut, *a minima*, entraver la guérison de l'oreille, et dans les cas extrêmes, déclencher une inflammation chronique (Nuttal et Cole, 2004).

A. RAPPELS SUR L'ANATOMIE ET LA PHYSIOLOGIE DE L'OREILLE EXTERNE D'UN CHIEN :

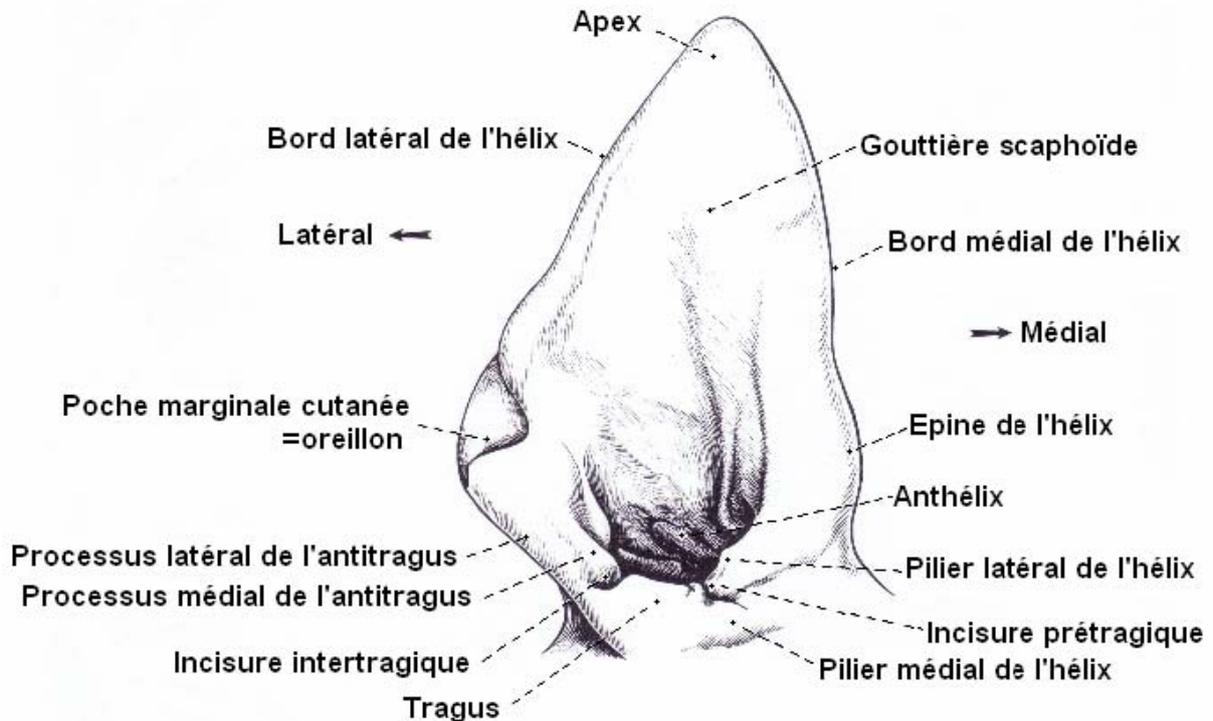
L'oreille est un organe pluri-sensoriel. C'est à la fois l'organe de l'audition grâce au système cochléaire, et l'organe de la proprioception, de l'équilibre et des mouvements dans l'espace grâce au système vestibulaire. Ce système fragile doit être respecté lors du traitement auriculaire topique.

1. Anatomie de l'oreille du chien :

a) L'oreille externe en communication avec l'environnement

L'oreille externe est composée de deux parties : le pavillon auriculaire, appelé aussi auricule, et le conduit auditif externe qui est séparé de l'oreille moyenne par une membrane circulaire appelée tympan. La figure 1 représente la partie visible de l'oreille externe d'un chien.

Figure 1 : Schéma de l'oreille externe droite du chien (Evans 1993).



(1) Le pavillon auriculaire ou auricule :

Le pavillon forme un cône dont la base entoure la partie verticale du conduit auditif externe. Il est formé par trois cartilages élastiques : le cartilage auriculaire, le cartilage annulaire qui forme sa base jusqu'au tympan et le cartilage scutiforme en forme de L qui intervient dans la mobilisation et le port de l'oreille externe grâce aux muscles auxquels il est rattaché (Dalstein et Ritter, 2006), (Marignac, 2000), (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005).

L'hélix est le bord libre de l'oreille, médialement et distalement se trouve la scapha marquée par de nombreux plis, puis l'anthélix, sillon situé médialement et à la jonction entre le pavillon et le conduit auditif externe (Dalstein et Ritter, 2006), (Marignac, 2000).

L'oreillon, ou zone de Henry est la poche cutanée présente au tiers proximal du bord externe des oreilles. Chaque pavillon est mobile dans les trois directions de l'espace, d'où la fonction de localisation et de transmission des sons qui leur est attribuée.

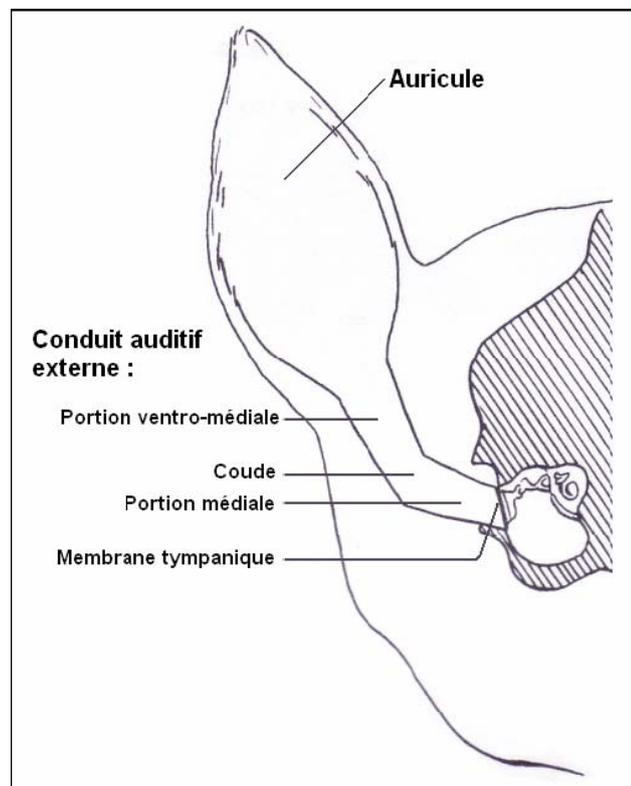
La peau de la face externe du pavillon présente une couleur et une pilosité analogues à celles du reste de la robe. La face interne est presque glabre chez la plupart des chiens sauf certaines races comme les cockers (Marignac, 2000).

(2) Le conduit auditif externe :

Le conduit auditif externe est un tube coudé de 5 à 10 cm de long et d'un diamètre de 4 à 5 mm. Il est constitué par une première partie verticale, qui se dirige ventralement et légèrement rostralement, suivie à 90° par une partie horizontale, plus courte, qui se dirige médialement avant de déboucher sur le tympan (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005).

En général quelques longs poils fins se situent à l'entrée du conduit auditif, au niveau de l'anthelix. La figure 2 présente une coupe anatomique du conduit auditif externe d'un chien.

Figure 2 : Schéma de coupe transversale de l'oreille du chien passant par le conduit auditif externe (Reece, 1997).



(3) Innervation :

L'innervation sensitive de l'oreille externe est réalisée par quatre nerfs : le nerf trijumeau (V), le nerf facial (VII), le nerf vague (X), et le nerf ophtalmique (II). Le nerf facial est le seul nerf moteur pour les muscles de l'oreille (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005).

(4) Vascularisation :

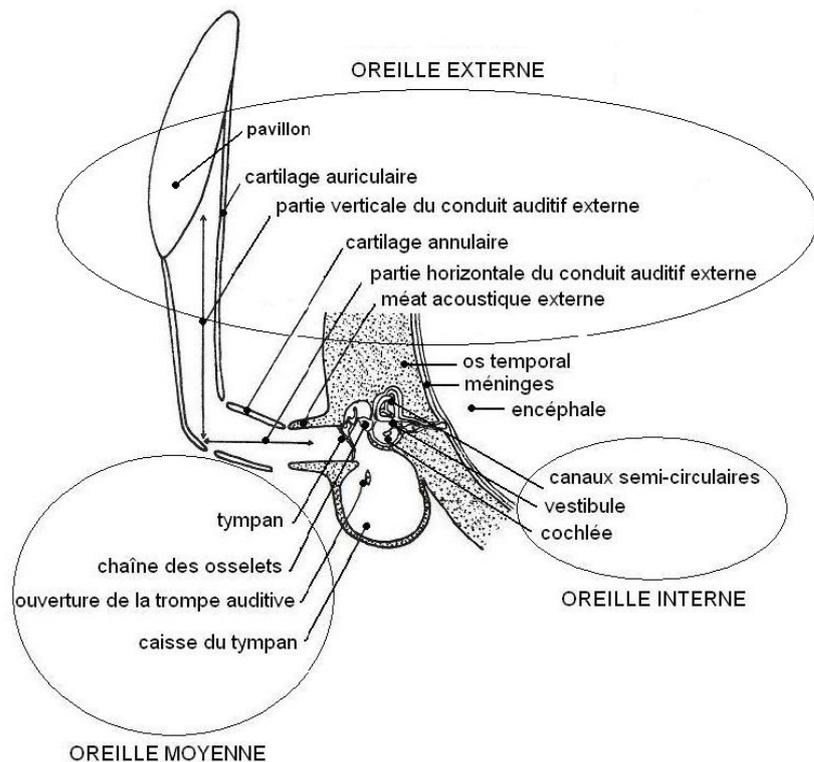
L'oreille externe est irriguée par l'artère carotide externe qui se divise en trois artères auriculaires appelées artères latérale, médiale et intermédiaire. En plus d'un rôle nourricier, ces artères ont aussi un rôle de thermorégulation au sein des tissus de l'oreille externe.

Le drainage veineux est réalisé par la veine auriculaire caudale et la veine temporale superficielle qui débouchent dans la veine maxillaire (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005).

b) Les oreilles moyenne et interne protégées du milieu extérieur :

L'oreille moyenne est séparée de l'oreille externe par une membrane, le tympan. L'oreille moyenne réalise la liaison en l'oreille externe et l'oreille interne. La figure 3 explique l'anatomie des trois parties de l'oreille.

Figure 3 : Organisation anatomique de l'oreille : Vue rostrale de l'oreille droite (Chatelain, 1993)



(1) Le tympan :

Le tympan est une très fine membrane semi-opaque qui sépare le conduit externe de l'oreille moyenne. Cette membrane forme un angle de 45 degré avec la partie horizontale du conduit auditif, et est formée de deux parties : la *pars tensa*, zone fonctionnelle, concave du fait de la traction exercée par le marteau, et la *pars flaccida*, zone triangulaire très innervée. La *pars tensa* est une zone très fragile qui cicatrise mal (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005).

Le tympan est constitué de trois types tissulaires, qui sont, de l'oreille externe vers l'oreille moyenne (Marignac, 2000), (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005) :

- Un épiderme glabre, sans repli, avec deux ou trois assises cellulaires en continuité avec l'épiderme du conduit auditif externe.
- Un tissu fibreux finement vascularisé, des fibroblastes et deux épaisseurs de fibres, une radiaire, l'autre circulaire.
- Un épithélium, de type respiratoire, en continuité avec celui qui tapisse l'oreille moyenne.

(2) L'oreille moyenne et l'oreille interne :

Nous n'étudierons pas en détail l'anatomie de ces deux parties de l'oreille même si elles interviennent dans le phénomène d'ototoxicité des produits auriculaires. En effet, en cas de rupture du tympan, le produit auriculaire instillé dans l'oreille externe va venir s'écouler dans l'oreille moyenne et accéder à certaines structures fragiles énumérées ci-dessous (Marignac, 2000), (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005) :

- Le nerf facial qui passe dans le canal facial peut être lésé et provoquer dans un premier temps un blépharospasme. D'autres symptômes comme une oreille tombante, une paralysie des muscles de la face peuvent apparaître.
- La corde du tympan, issu du nerf VII bis. Elle provient du canal facial, traverse la cavité tympanique médialement au marteau. Sa paralysie induit une paralysie gustative incomplète, et un déficit des glandes salivaires mandibulaires et sublinguales.
- Le nerf petit pétreux qui passe sous la muqueuse tympanique pour innerver la glande parotide. Son atteinte se traduit par un défaut de sécrétion de la parotide.

- Les fibres orthosympathiques innervant l'œil, qui si elles sont lésées peuvent induire le syndrome de Claude Bernard Horner.

L'oreille interne peut aussi être lésée si des substances toxiques parviennent jusqu'à elle. Lors d'atteinte du système vestibulaire, des signes neurologiques apparaissent, comme l'ataxie, la marche sur un cercle, la tête penchée, le strabisme et le nystagmus. Lors de lésion de la cochlée, le chien peut perdre l'audition partiellement ou totalement (Kumar et Roman-Auerhahn, 2005) :

c) **Histologie de l'oreille externe du chien :**

Le conduit auditif externe est formé de deux tubes télescopiques de cartilage sur lesquels se situe un épithélium glabre. Comme toute peau, la surface du conduit contient des glandes sébacées, des glandes apocrines modifiées, des follicules pileux, des vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène et d'élastine ainsi que d'autres composants cellulaires communs au derme et à l'épiderme (Angus, 2005).

(1) L'épiderme :

L'épiderme est stratifié en épithélium squameux qui contient un nombre de couches cellulaires réduit à deux ou trois maximum. La migration de ces cellules est appelée migration épithéliale. Elle permet une desquamation au niveau du pavillon de l'oreille plutôt qu'à l'intérieur du conduit auditif (Angus, 2005).

(2) Les follicules pileux :

Les follicules pileux sont distribués un peu partout dans le conduit auditif et sont généralement miniatures et simples, avec un seul poil par follicule contrairement aux follicules pileux des autres zones du corps. Les Cockers possèdent beaucoup plus de follicules pileux dans le conduit auditif que les autres races (Angus, 2005).

(3) Les glandes sébacées et cérumineuses :

Chaque follicule pileux est associé à deux types de glandes, les glandes sébacées et les glandes cérumineuses. Les glandes sébacées ressemblent à celles trouvées dans la peau en général : elles sécrètent des lipides dans le conduit auditif externe grâce à un canal débouchant

dans le follicule pileux. Ces lipides se répartissent sur toute la surface, et diffusent dans le *stratum corneum*, contribuant à la formation d'une barrière naturelle (Angus, 2005).

Les glandes cérumineuses sont de petites glandes apocrines modifiées dont le canal débouche aussi dans le follicule pileux. Elles sont logées plus profondément dans le derme que les glandes sébacées (Angus, 2005). Ces glandes sécrètent des mucopolysaccharides acides et des phospholipides (Carlotti *et al.*, 2005).

Les glandes sébacées et cérumineuses sont nombreuses dans le derme du canal vertical qu'il soit normal ou pathologique (Marignac, 2000), contrairement au derme du canal horizontal, qui est pauvre en glandes lorsqu'il est sain, mais riche en glandes cérumineuses lorsqu'il est inflammé. Pour d'autres auteurs, les glandes cérumineuses seraient plus nombreuses près du tympan et les glandes sébacées plus nombreuses près du pavillon (Angus, 2005), (Carlotti *et al.*, 2005). La densité en glandes cérumineuses varie beaucoup d'une race à l'autre, à l'inverse des glandes sébacées (Stouth-Graham, 1990).

(4) Le derme :

Sous l'épithélium et entre les follicules pileux se trouve un tissu identique au derme des autres zones du corps. Il contient de larges bandes de collagène, les fibres élastiques, des vaisseaux, des capillaires, des fibroblastes, des mastocytes et autres cellules du système immunitaire (Angus, 2005).

2. Physiologie de l'oreille externe du chien :

a) **Le cérumen : produit de sécrétion de l'oreille externe :**

(1) Composition :

Le cérumen résulte de l'association des sécrétions de deux types de glandes : les glandes cérumineuses, qui sont des glandes sudoripares apocrines modifiées et les glandes sébacées. Ce mélange associé aux cornéocytes desquamés forme le cérumen (Marignac, 2000).

La composition du cérumen varie selon la zone de production. En effet, selon Angus, les glandes cérumineuses seraient plus nombreuses près du tympan et les glandes sébacées plus nombreuses près du pavillon. Les sécrétions des glandes sébacées contiennent des lipides

neutres et sont épaisses, alors que les sécrétions des glandes cérumineuses sont plus fluides car elles contiennent des phospholipides et des mucopolysaccharides. La variation du nombre relatif des glandes va donc influencer la composition du cérumen selon que l'on se trouve dans la partie verticale ou horizontale du canal (Angus, 2005).

La proportion de lipides varie aussi selon si l'oreille est saine ou non. Ainsi le cérumen d'un chien sain contient entre 18,2% et 92,6% de lipides, avec une moyenne de 49,7% (tableau 1). Le cérumen d'une oreille souffrant d'otite contient entre 4,3% et 69,6% de lipides, avec une moyenne de 24,%. Cette différence s'explique par la variation de la proportion des glandes sébacées et apocrines lors d'otite qui modifie de la composition du cérumen et de sa fonction de barrière (Huang *et al.*, 1998), (Merchant, 2005).

Tableau 1: Les différents types de lipides contenus dans le cérumen d'un chien sain :

| | Pourcentage de chiens sains dont le cérumen contient le type de lipide |
|-----------------------|--|
| Cholestérol | 100% |
| Esters de cholestérol | 93,80% |
| Acides gras libres | 93,80% |
| Aldéhydes gras | 93,80% |
| Cires | 93,80% |
| Triglycérides | 68,80% |
| Lécithine | 56,30% |
| Sphingomyéline | 18,80% |

Source : (Huang *et al.*, 1998), (Merchant, 2005)

Les types de lipides retrouvés dans le cérumen de chiens sains varient peu. Les triglycérides, la lécithine et la sphingomyéline sont les seuls lipides dont la présence est variable.

Le cérumen a une couleur jaune relativement constante chez le chien sain. Par contre, lors d'otite, la couleur peut varier du blanc au noir et la consistance, du liquide au solide. Le tableau 2 propose différentes interprétations diagnostiques possibles de la couleur du cérumen chez le chien atteint d'otite.

Tableau 2: Récapitulatif des interprétations possibles, mais non exhaustives, des différentes couleurs du cérumen du chien atteint d'otite :

| Aspect de cérumen | Couleur du cérumen | Odeur du cérumen | Interprétation |
|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|--|
| Quantité : faible | Jaune à marron clair | Non | Oreille saine |
| Crémeux | Jaune foncé à marron clair | | Infection cocci Gram + : Staphylocoques ou Streptocoques |
| Epais, purulent, souvent caséeux | Jaune pâle | Odeur d'égout ou sucrée | Infection bacilles Gram- : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> , Pasteurelles, <i>E. coli</i> . |
| Quantité : importante Cireux | Marron foncé à noir | Odeur de levure, sucrée | Infection à <i>Malassezia pachydermatis</i> |
| Café moulu | Marron foncé à noir | | Otite parasitaire: <i>Otodectes cynotis</i> |
| Cire de bougie fondue | Blanche | Non | Otite chronique en voie de guérison |

Source : (Merchant, 2005), (Chickering, 1988)

Ce tableau n'est proposé qu'à ordre indicatif, et ne saurait se substituer aux examens de routine comme la cytologie.

(2) Les différents types de cérumen :

Dans l'espèce humaine, on peut classer le cérumen en cérumen sec ou humide, ce dernier étant lui-même subdivisé en cérumen liquide et solide. Ces différences seraient d'origine génétique, chaque type de cérumen étant particulier selon le continent.

Ces différences entre cérumen sec et humide sont retrouvées chez le chien. Mais les auteurs ne savent pas si ces différences sont dues à un type d'otite ou ont une origine génétique, comme chez l'Homme (Gotthelf, 2005).

(3) Les céruminolithes :

Les céruminolithes sont des formations solides. Ils peuvent former des bouchons. La composition des céruminolithes est cependant différente de celle du cérumen. Ce dernier n'est qu'un composant des céruminolithes. Ces derniers contiennent, en plus du cérumen, des squames, de la sueur, du sébum, et plein d'autres substances étrangères.

(4) Fonctions du cérumen :

Le cérumen permet de (Marignac, 2000), (Gotthlef, 2005), (Angus, 2005) :

- Assurer la protection mécanique du canal auriculaire en formant un film protecteur qui contient par ailleurs des immunoglobulines, des lysozymes et des interleukines ayant un pouvoir antiviral et antibactérien ;
- Assurer la souplesse et l'élasticité de la membrane tympanique en limitant les pertes d'eau au niveau de l'épithélium;
- Limiter la macération grâce à son caractère hydrophobe.

L'action antibactérienne du cérumen est remise en question par Guest *et al.* (2004). Le cérumen serait un très bon milieu de culture pour les bactéries. Le rôle de défense immunitaire serait plutôt joué par des cellules immunitaires locales. Une étude en médecine humaine réalisée par Pata *et al.* (2003) a cherché à prouver que le cérumen de patients humains atteints d'otite externe avait une action bactéricide moins efficace que celle du cérumen de patients sains. Elle montre que le cérumen prélevé dans l'oreille de patients sains n'a pas d'action bactéricide contre les principaux germes rencontrés lors d'otite externe dans l'espèce humaine (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *E. coli*) sauf pour *S. epidermidis*. Le cérumen prélevé dans l'oreille de patients atteints d'otites externes chroniques diminue, de façon non significative, le nombre de colonies d'*Enterococcus spp.*, *E. coli* et de façon significative le nombre de colonies de *S. epidermidis*. Le cérumen de patients atteints d'otites récidivantes aurait peut être une activité bactéricide légèrement supérieure à celle du cérumen de patients sains. Les patients atteints d'otites externes chroniques ayant moins de cérumen que les patients sains, le rôle de barrière physique serait donc plus important que le rôle bactéricide dans la prévention ou la guérison d'otites externes dans l'espèce humaine. Pata *et al.* rappellent dans la discussion que les résultats de différentes études en médecine humaine concernant l'action bactéricide du cérumen se contredisent souvent. Ils expliquent ces divergences de résultats par les différences individuelles des patients, le type de culture bactériologique, la virulence des micro-organismes, et le mode de vie variable des patients enrôlés dans les études.

(5) Migration épithéliale :

Les cellules épithéliales superficielles du tympan de l'Homme ont une migration centrifuge. Ce mécanisme permet de nettoyer la surface de l'épithélium du tympan vers l'anthélix. Son dysfonctionnement pourrait engendrer l'accumulation de débris cérumineux ou épithéliaux. Les mécanismes de la migration épithéliale sont mal connus chez le chien et le chat. De nombreux auteurs émettent cependant l'hypothèse que l'arrêt de cette migration épithéliale provoquerait l'accumulation de cérumen.

b) Le microclimat de l'oreille externe :

(1) La température :

La température habituelle dans l'oreille d'un chien varie entre 38,2°C et 38,4°C et il n'y a pas de différence de température entre les races de chiens avec les oreilles dressées et celles aux oreilles tombantes (Merchant, 2005), (Huang et Shih, 1998).

Lors d'otite externe, la température dans le canal peut atteindre 38,9°C (Merchant, 2005), (Huang et Shih, 1998). L'augmentation de température dans le milieu extérieur n'affecte pas la température dans le conduit, ou très peu (Merchant, 2005).

(2) L'humidité :

Une étude menée sur 19 chiens a montré que l'humidité relative du conduit auditif était de 80,4%. Cette valeur est relativement stable au cours de la journée, avec une variation de 2,3% seulement, contre 24% pour le milieu extérieur (Merchant, 2005).

(3) Le pH :

Le pH normal d'une oreille de chien varie entre 4,6 et 7,2, avec une moyenne à 6,1 chez les mâles et 6,2 chez les femelles. Ce pH semble varier lors d'otites externes avec une moyenne de 5,9 (valeurs de 5,2 à 7,2) dans les otites aiguës et une moyenne de 6,8 (valeurs de 6,0 à 7,4) dans les otites chroniques (Grono, 1970).

Une autre étude a montré que dans le cas d'otite à *Pseudomonas spp.*, le pH était significativement plus élevé avec une moyenne de 6,85, par rapport aux autres otites où la moyenne était de 5,7 (Merchant, 2005).

L'instillation de trois gouttes d'acide acétique (pH=4) dans l'oreille de 10 chiens avec otite, dont le pH moyen était de 5,9 avant traitement, a montré que ce pH chutait à 4,6 de moyenne après l'instillation, et revenait à pH=5,9 une heure après (Grono, 1970).

En conclusion, le microclimat de l'oreille externe du chien est très stable.

3. Conclusion :

L'oreille externe du chien possède des particularités anatomiques et physiologiques spécifiques de l'espèce, comme le conduit auriculaire coudé, qui ne facilite pas les manipulations et la visualisation du tympan. Comme pour les autres espèces, c'est une perturbation de l'anatomie ou de la physiologie de l'oreille externe et parfois de la flore microbienne résidente, qui est à l'origine des otites.

B. MICROBIOLOGIE DE L'OREILLE DU CHIEN :

Le canal externe d'un chien sain n'est pas stérile : il contient un nombre limité de micro-organismes comme les staphylocoques coagulase positive, les streptocoques non hémolytiques et les levures du genre *Malassezia* (Kiss, *et al.*, 1997).

A l'examen cytologique d'une oreille atteinte d'otite, les micro-organismes les plus couramment retrouvés sont des coques du genre *Staphylococcus*, des bacilles du genre *Pseudomonas* ou *Proteus*, et des levures du genre *Malassezia*.

1. Les levures :

a) *Malassezia pachydermatis* :

(1) Rappels :

Malassezia pachydermatis est la levure la plus couramment retrouvée dans les otites de chiens et de chats (culture pure dans 43,3% des cas de l'étude de Kiss *et al.* en 1997). C'est une levure non encapsulée à bourgeonnement unipolaire à large base : sa forme rappelle celle d'une empreinte de pas.

Malassezia pachydermatis est très fréquemment isolée sur la peau d'un chien ou d'un chat en parfaite santé. Ces levures sont retrouvées en faible nombre sur la peau de 30 à 80%

de chiens sains, et dans l'oreille de 7 à 55% de chiens sans otite. Elle peut, sous l'effet de certains facteurs favorisants, se multiplier et devenir pathogène (Bensignor, 1999).

(2) Pathogénicité :

Une étude de Girao *et al.* réalisée en 2006 a montré que les chiens atteints d'otite sont généralement des animaux âgés entre 6 et 10 ans, et dont le nombre de *Malassezia pachydermatis* par champ microscopique est supérieur à 10 (indice de pathogénicité de la levure).

L'étude de Masuda *et al.* en 2001, à propos de l'attachement de *M. pachydermatis* aux cellules dermiques du conduit a montré que cette levure avait besoin d'un facteur d'attachement pour devenir pathogène. Ce facteur d'attachement serait, selon l'observation microscopique qu'il en a été fait, une couche lipidique. La levure aurait donc besoin de ces lipides comme facteur d'attachement et de croissance.

Malassezia pachydermatis produit une protéine hydrophile, facteur chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles. Ce phénomène est à l'origine d'un érythème et d'un prurit très important (Gotthelf, 2005). La production de peroxydases, visibles lors de la culture des prélèvements sur une gélose de sang Agar, seraient à l'origine du prurit et de l'odeur désagréable dégagée par le cérumen.

(3) Facteurs favorisants les otites à *Malassezia* :

Les animaux de 1 à 3 ans, sains ou atteints d'otite, et les chiens de 4 à 6 ans, atteints d'otite, sont ceux chez qui ont été retrouvés le plus de *Malassezia*. Il n'y a pas de prédisposition sexuelle mais il existe une prédisposition chez certaines races : Caniche, Cocker, Berger Allemand, Yorkshire Terrier, Basset Hound, West Highland White Terrier et le Shar Pei (Bensignor, 1999).

L'étude de Kiss *et al.* 1997, portant sur 515 chiens atteints d'otite externe, a montré que cette levure pouvait se retrouver en culture pure, mais aussi associée à d'autres bactéries comme *Staphylococcus intermedius* (23,3%). Cette fréquence élevée serait due à l'utilisation de la vitamine B produite par *S. intermedius* au profit de *M. pachydermatis*, et *Pseudomonas aeruginosa* (7,18%). Cette étude a aussi montré que *Malassezia* était présente dans 82,82% des prélèvements lors d'otite érythémato-cérumineuse et dans 45,55% des prélèvements lors d'otite suppurée.

D'autres facteurs favorisent une surinfection par ces levures (Gothelf, 2005) :

- La surproduction de cérumen par les glandes cérumineuses ;
- Le type d'otite : les levures du genre *Malassezia* sont généralement rencontrées dans les otites externes, très rarement dans les otites moyennes sans perforation du tympan ;
- Les hypersensibilités : 50% des chiens atopiques présentent une flore cutanée de *Malassezia pachydermatis* très importante. Il existe des chiens avec une hypersensibilité à *Malassezia pachydermatis*. Cependant de nombreux auteurs ne sont pas d'accord sur le lien de cause à effet entre la dermatite atopique *sensu stricto* et les otites à *Malassezia* (Bensignor, 1999) ;
- L'altération de la composition des lipides du cérumen : une diminution du pourcentage d'acides gras libres associée à une augmentation des triglycérides de surface favorise la croissance de *M. pachydermatis*.

Masuda *et al.* (2000) ont cherché s'il existait une relation entre le taux d'acides gras présent dans le cérumen de chiens atteints d'otite à *Malassezia* et le port d'oreilles (tombantes ou dressées) de ces chiens. Le groupe de chiens avec les oreilles pendantes présentait un taux d'otite à *Malassezia* similaire à celui du groupe à oreilles dressées. Les taux d'acides gras dans le cérumen des chiens à oreilles pendantes étaient cependant significativement plus élevés que pour le groupe à oreilles dressées, sauf pour la race Husky qui présentait des taux d'acides gras très élevés. Certaines cultures de *Malassezia* ont ensuite été supplémentées en acides gras afin d'observer leur croissance. La croissance des levures en présence d'acides gras étaient supérieure au groupe contrôle. Les auteurs ont conclu à une meilleure croissance des levures du genre *Malassezia* en présence d'acides gras, et que ces acides gras étaient présent en grande quantité chez les races à oreilles pendantes. Une étude plus ancienne, datant de 1993, et réalisée par Huang *et al.*, avait montré que les acides gras insaturés, notamment les acides oléique et linoléiques ont un pouvoir mycostatique *in vitro* sur les grandes colonies de *Malassezia pachydermatis* : L'ajout de l'un de ces deux acides gras induit l'augmentation du temps de répliation des levures sur milieu de Sabouraud, dès une concentration de 0,005%. Cet effet mycostatique serait expliqué par la modification de la structure membranaire des *Malassezia*.

Il est donc difficile de conclure sur le rôle exact *in vivo* de ces acides gras vis-à-vis de *Malassezia pachydermatis*.

(4) Sensibilité :

Malassezia pachydermatis est sensible aux milieux acides.

2. Les bactéries :

a) *Staphylococcus :*

(1) Rappels :

Staphylococcus intermedius est isolé dans 30 à 50% des cas d'otites externes canines, mais il est retrouvé en faible nombre dans des conduits sains. Seule sa prolifération est pathologique.

Les cocci gram + retrouvés au microscope sont des petits ronds seuls, associés par paire, ou en chaînettes.

(2) Facteurs favorisants

Différents facteurs ont été décrits :

- La dépression du système immunitaire est un facteur favorable à la croissance de bactéries du genre *Staphylococcus* (Gothelf, 2005) ;
- La co-infection avec *Malassezia* est très fréquente (Kowalski, 1988).

b) *Pseudomonas aeruginosa:*

(1) Rappels :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie bacille Gram négative retrouvée dans l'eau, le sol et sur les plantes. Elle a une forme en bâtonnet au grossissement 400x, tout comme *Proteus spp.* et *Escherichia coli*.

Elle représente environ 7% des otites (Kiss *et al.*, 1997).

(2) Pathogénicité :

Pseudomonas aeruginosa ne faisant pas partie de la flore normale de l'oreille, sa présence dans un prélèvement auriculaire est toujours anormal (Kowalski, 1988).

L'étude de Kiss *et al.* (1997) a montré que cette bactérie pouvait se retrouver en culture pure chez 28,88% des 90 chiens atteints d'otite suppurée, et en association avec *M. pachydermatis* chez 41,11% de ces mêmes chiens.

Pseudomonas aeruginosa fait partie des germes fréquemment rencontrés lors d'otites chroniques car elle est résistante à de nombreux antibiotiques usuels et n'est pas inhibée par la flore commensale (Dickson et Love, 1983).

(3) Facteurs favorisants :

Différents facteurs favorisant la surinfection par des bactéries du genre *Pseudomonas* ont été décrits (Gotthelf, 2005), (Marignac, 2000) :

- La présence d'eau dans les oreilles ;
- La race : Le Berger Allemand est prédisposé ;
- Le type d'otite : les otites externes aiguës, et les otites moyennes seraient généralement associées à une surinfection par *Pseudomonas* ;
- La résistance de la bactérie aux antibiotiques couramment utilisés dans les topiques auriculaires. C'est pourquoi il est recommandé de mettre en culture le cérumen lorsqu'il y a présence de bacilles à la cytologie (Kowalski, 1988) ;
- L'absence d'inhibition par la flore normale d'un conduit auditif « surtraité » ;
- La persistance de foyers d'infection (tympan, oreille moyenne).

(4) Résistance :

Pseudomonas aeruginosa est actuellement résistante à la majorité des antibiotiques utilisés couramment lors d'otites externes (Morris, 2004).

La formation d'un biofilm à la surface des kératinocytes de l'épithélium du conduit auditif serait à l'origine de cette résistance, notamment lors de cholestéatome chez l'Homme (Wang *et al.*, 2005).

c) **Proteus :**

(1) **Rappels :**

Le genre *Proteus* présente les caractères de la famille des entérobactéries.

Les *Proteus spp.* sont des bacilles à Gram négatif, très généralement mobiles, polymorphes, mesurant de 0,4 à 0,8 µm de diamètre sur 1,0 mm à 80 mm de longueur.

(2) **Pathogénicité :**

Proteus mirabilis, comme *Pseudomonas aeruginosa* est pratiquement inexistante chez les chiens sains. On la rencontre généralement au stade de l'otite chronique (Bourdeau, 1990).

(3) **Résistance :**

Proteus, comme *Pseudomonas*, est résistante à de nombreux antibiotiques usuels et n'est pas inhibée par la flore commensale (Dickson et Love, 1983).

d) **Streptocoques :**

(1) **Rappels :**

Les streptocoques sont des cocci gram+, mais plus petits que les staphylocoques. Ils forment rarement des chainettes.

(2) **Résistance :**

Streptococcus spp. pose des problèmes de résistance lors de l'utilisation de méthicilline (Morris, 2004).

e) **Corynebacterium :**

(1) **Rappels :**

Corynebacterium est un genre bactérien qui se caractérise sur le plan morphologique comme étant des bacilles à Gram positif, immobiles, droits ou incurvés avec des renflements (poire ou massue) et quelquefois, des formes ramifiées.

(2) Pathogénicité :

Corynebacterium est rarement isolée en culture pure, elle est généralement mêlée, comme *E. coli*, et les *enterococci*, à d'autres agents infectieux.

3. Caractéristiques globales de la flore microbienne :

a) Flore microbienne de l'oreille saine ou malade :

Plusieurs études ont porté sur la caractérisation de la flore de l'oreille externe des chiens sains ou atteints d'otites externes. Les résultats de ces études sont reportés dans les tableaux 3 et 4. Ils résument les principaux types de micro-organismes retrouvés respectivement dans les oreilles de chiens sains puis de ceux atteints d'otites.

Tableau 3 : Synthèse de la flore microbienne (% d'incidence) isolée à partir du canal externe de l'oreille de chiens sains :

| Etude | Nombre d'oreilles | Culture stérile* | Staphylococcus coagulase + | Staphylococcus coagulase - ** | Corynebacteria | | Streptococcus | Proteus spp | Pseudomonas spp | Coliformes | Malassezia |
|-------|-------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------|------|---------------|-------------|-----------------|------------|------------|
| | | | | | spp ou Bacillus | | | | | | |
| 1 | 600 | 22,7 | 28,7 | 73,7 | 11 | 14,3 | 0 | 0 | 1,6 | 21 | |
| 2 | 42 | 26,2 | 19 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 14 | |
| 3 | 51 | 41 | 9,8 | Combined | 9,8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 31 | |
| 4 | 60 | 53 | 19 | Combined | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | |

* ND : L'information n'est pas donnée dans l'étude.

** Combined : Pas de différence réalisée entres *Staphylococcus coagulase +* et *Staphylococcus coagulase -*

Source: 1-McCarthy G, Kelly WR. Microbial Species associated with the canine ear and their antibacterial sensitivity patterns, *Irish Vet J*, 1982, 36, 53-56 ; 2-Chengappa MM, Maddux R, Greer S. A microbiological survey of clinically normal and otitic ear canals, *Pet Pract*, 1983, 78, p343-344 ; 3-Dickson DB, Love DN. Bacteriology of the horizontal ear canal of dogs. *J Sm Anim Pract*, 1983, 24, 413-421 ; 4-Matsuda H, Tojo M, Fukui K, et al. The aerobic bacterial flora of the middle and external ears in normal dogs, *J Sm Anim Pract*, 1984, 25, p269-274.

Tableau 4 : Synthèse de la flore microbienne (% d'incidence) isolée à partir du canal externe de l'oreille de chiens atteints d'otite externe :

| Etude | Nombre d'oreilles | Culture stérile* | <i>Staphylococcus coagulase +</i> | <i>Staphylococcus coagulase - **</i> | <i>Corynebacteria spp</i> | <i>Streptococcus</i> | <i>Proteus spp</i> | <i>Pseudomonas spp</i> | Coliformes | <i>Malassezia</i> |
|-------|-------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|------------|-------------------|
| 1 | 69 | ND | 22,6 | 1,9 | 1,8 | 4,2 | 3,9 | 18,1 | 5,6 | 34,8 |
| 2 | 160 | 26,2 | 26,2 | 19 | ND | ND | ND | ND | ND | 14,3 |
| 3 | 60 | ND | 51,8 | Combined | ND | 29,6 | 14,8 | 3,7 | 25,9 | 63 |
| 4 | 36 | ND | 41,6 | Combined | ND | 25 | 19,4 | 25 | 13,8 | 50 |
| 5 | 49 | 2 | 53 | ND | ND | 6 | ND | ND | ND | 86 |
| 6 | 25 | ND | 48 | Combined | ND | 25 | 12 | 68 | ND | ND |
| 7 | 515 | ND | | | 1,16 | 1,16 | 0,97 | 12,62 | | 76,31 |

* ND : L'information n'est pas donnée dans l'étude.

** Combined : Pas de différence réalisée entre *Staphylococcus coagulase +* et *Staphylococcus coagulase -*

Source : 1-McCarthy G, Kelly WR. *Microbial Species associated with the canine ear and their antibacterial sensitivity patterns*, Irish Vet J, 1982, 36, 53-56 ; 2-Chengappa MM, Maddux R, Greer S. *A microbiological survey of clinically normal and otitic ear canals*, Pet Pract, 1983, 78, p343-344 ; 3-McKellar QA, Rycroft A, Anderson L, et al. *Otitis externa in a foxhound pack associated with Candida albicans*, Vet Rec, 1990, 127, p15-16 ; 4-Hallu RE, Gentilini E, Reuelto M, et al. *The combination of norfloxacin and ketoconazole in the treatment of canine otitis*, Canine pract, 1996, 21, p26-28 ; 5-Blanco JL, Guedeja-Marron J, Hontecillas R et al. *Microbiological diagnosis of chronic otitis externa in the dog*, J Vet Med B, 1996, 43, p475-482 ; 6-Dalstein N, Kritter C. *Etude rétrospective des cas cliniques d'otites vus en consultation de parasitologie-dermatologie à l'école nationale vétérinaire d'Alfort au cours de l'année universitaire 2002-2003*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, p85 ; 7-Kiss G, Radvanyi S, Szigeti G. *New combination for the therapy of canine otitis externa*. Microbiology of otitis externa. J Small Anim Pract, 1997 Feb, 38(2), p53.

En général, 50% et plus des prélèvements issus d'oreilles saines ne sont pas stériles. Les micro-organismes les plus retrouvés dans les oreilles saines sont les levures de types *Malassezia* et les staphylocoques. La proportion des différents micro-organismes commensaux varie selon les études.

Le tableau 4, montre que les différents prélèvements contiennent une flore pathogène assez diversifiée. Dans 4 études sur les 6 qui les ont prises en compte, les levures du genre *Malassezia* sont présentes dans plus de 50% des oreilles. L'incidence de *Pseudomonas* est plus variable, de 3,7 à 68% selon les études. Ces deux tableaux nous laissent penser que les populations microbiennes retrouvées dans les oreilles de chiens sains ou atteints d'otite dépendent fortement de l'échantillonnage des individus pris en compte dans les différentes études : race des chiens *etc...*

b) Rôle des sucres de surface dans l'interaction hôte-micro-organisme :

L'étude de Lloyd *et al.* (2007) a montré que les infections superficielles de l'épiderme sont une conséquence de l'adhérence des micro-organismes, de leur prolifération puis de leur production en facteurs virulents. Les biofilms sont ainsi créés lors de la prolifération de micro-organismes au sein d'une matrice très fine de polysaccharides, et qui adhèrent aux cellules hôtes.

Les sucres et leurs récepteurs sont des composants à la fois des cellules hôtes et des cellules de micro-organismes. Ils sont impliqués dans l'adhérence des micro-organismes, dans leur prolifération, dans les signaux cellulaires associés à la modulation des mécanismes inflammatoires. Les lectines sont, elles, des protéines ubiquistes et complexes qui peuvent être exprimées à la fois par les cellules hôtes (lectines endogènes) et par les cellules pathogènes (lectines exogènes). Les lectines exogènes sont ainsi des glycoprotéines impliqués dans des interactions spécifiques avec les glyco-récepteurs membranaires de la cellule hôte. Ces récepteurs peuvent être bloqués par des sucres exogènes.

L'adhérence des bactéries aux cellules de l'épiderme se fait sur les cornéocytes. C'est pourquoi toute altération dans le processus de différenciation des kératinocytes favorise la formation de biofilm. C'est ainsi que l'utilisation des sucres, en compétition avec ceux des bactéries, permettrait d'éviter ces phénomènes d'adhérence. Ainsi, le mannose et le N-acétyl-D-galactosamine inhibent l'adhérence de *E. coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* aux cellules épithéliales. Une combinaison de D-galactose, D-mannose, et L-rhamnose diminue d'environ 50 % l'adhérence de *Pseudomonas aeruginosa* aux cornéocytes canins, et le polysaccharide, alkyl polyglucoside, réduit de 48% l'adhérence de *Staphylococcus intermedius* aux cornéocytes canins.

La reconnaissance des pathogènes se fait grâce à deux types de récepteurs : les lectines de type C (CTL) et leurs récepteurs (CTLR) et les Toll like récepteurs (TLR), qui sont chacun des glycorécepteurs. Ces récepteurs sont respectivement impliqués dans la modulation de la croissance des pathogènes et dans la stimulation de la cascade intracellulaire qui déclenche l'inflammation, et la sécrétion de nombreux facteurs.

De nouvelles études sont donc envisagées pour évaluer l'efficacité des sucres sur la production de substances antimicrobiennes et sur leur interférence spécifique avec les TLR.

c) **Rôle des lipides de surface dans la prévention des infections :**

Les céramides, le cholestérol et les acides gras libres sont les principaux constituants lipidiques de l'épiderme. Les lipides à la surface de la peau font partie de la barrière qui empêche le passage de micro-organismes pathogènes. Ils sont synthétisés dans l'épiderme et migrent à la surface de celui-ci en même temps que se fait la différenciation cellulaire. Les sphingosines, sont issus des céramides. Elles ont une activité anti-bactérienne et anti-fongique, et auraient une action dans la régulation de la division et de la différenciation des cellules de l'épiderme (Drake *et al.*, 2008). Les céramides contenues dans l'épiderme jouent un rôle de barrière et limitent le dessèchement de la peau. Dans l'espèce humaine, les individus atteints de dermatite atopique ont une concentration en céramides inférieure à celle des individus sains, ce qui empêcherait la peau de jouer son rôle de barrière. Leur peau serait en conséquence plus sensible aux allergènes (Imokawa, 2001).

D'autres lipides, les triglycérides, le squalène et les monoesters de cire, sont sécrétés par les glandes sébacées. L'acide sapiénique (C16 :1 Δ 6) et l'acide laurique (C12 :0) ont des propriétés antibactériennes (Drake *et al.*, 2008).

4. **Conclusion :**

L'oreille externe n'est pas un milieu stérile. Elle renferme une population de bactéries et de levures commensales. La perturbation du milieu de vie de ces micro-organismes peut les rendre pathogènes.

C. RAPPELS SUR LES OTITES :

1. **Facteurs prédisposants et cause primaire d'une otite:**

Certaines conditions, appelées facteurs prédisposants, modifient la physiologie du conduit auditif et augmentent la probabilité d'apparition des otites (tableau 5). Ces facteurs diminueraient les capacités de défense de l'oreille contre la croissance des levures et des bactéries. Les causes primaires sont les éléments déclencheurs de l'otite externe (tableau 6).

Les différents auteurs ne classent pas de la même façon les facteurs favorisant et les causes primaires.

Tableau 5 : Liste modifiée des facteurs favorisant l'apparition d'otite externe chez le chien:

| Facteur favorisant | Commentaires |
|---------------------------------|--|
| Sténose du conduit auditif | Primaire chez certaines races Secondaire à l'inflammation du conduit |
| Oreilles tombantes | Ce facteur est controversé |
| Production excessive de cérumen | Augmentation de la production Composition anormale des sécrétions glandulaires dues à un défaut de kératinisation ou à une allergie |
| Trauma dans le conduit auditif | Coton Tige Considéré aussi comme cause primaire |
| Obstruction du conduit | Tumeur Polype Granulation excessive |
| Humidité et chaleur | Chien nageur par exemple |
| Nettoyage excessif du conduit | L'utilisation de topiques inadaptés conduirait au même résultat |
| Séborrhée | |
| Carence en zinc | Affecte certaines races comme le Malamute et le Husky |

Source : (Marignac, 2000), (Gotthelf, 2005), (Angus et al., 2002), (Mansfield, 1988), (Harvey, 2006)

Tableau 6 : Liste modifiée des causes primaires d'otite externe chez le chien:

| Cause primaire | Commentaires |
|--------------------------------|---|
| Hypersensibilités | Dermatite atopique Allergie alimentaire Allergie de contact ou médicamenteuses (rares) Dermatite par Hypersensibilité aux Piqures de Pucés |
| Parasites | Otodectes cynotis Demodex sp Autres parasites |
| Corps étrangers | Epillet, etc. |
| Trauma dans le conduit auditif | Coton Tige Considéré aussi comme facteur favorisant |
| Poils ectopiques | |
| Endocrinopathies | Hypothyroïdisme Hyperoestrogénisme (Sertolinome, etc...) |
| Autres dermatoses | Génodermatoses Dermatoses auto-immunes Cellulite juvénile |
| Tumeur | |
| Troubles immuno-dépendants | Pemphigus |

Source : (Marignac, 2000) ; (Gotthelf, 2005) ; (Angus et al., 2000) ; (Roth, 1988 ; (Mansfield, 1988)

Les facteurs favorisants et causes primaires se confondent parfois. Les surinfections bactériennes ne sont pas une cause primaire, mais secondaire d'otite. Seules les infections parasitaires peuvent être primaires à l'apparition d'une otite chez le chien. Les modifications du microclimat de l'oreille externe, obstructions du conduit, lésions de l'épiderme (trauma, dermatite, dermatose), et accumulations de cérumen peuvent engendrer une otite.

2. Les différentes formes cliniques d'otites observées:

Lors d'otite, les modifications du conduit auditif sont assez stéréotypées. Des modifications pathologiques s'installent au niveau des glandes cérumineuses, de l'épiderme, voire du derme tapissant le canal auriculaire externe, et des cartilages avec parfois ossification. Il faut cependant faire remarquer que tous les chiens présentant des signes d'otite n'ont pas forcément une surinfection bactérienne ou fongique (Dickson et Love, 1983).

a) Classement :

Un classement des différents types d'otites peut être proposé (Marignac, 2000), (Kiss *et al.*, 1997) :

(1) Otite érythémateuse :

Stade le plus précoce de l'otite aiguë, il est représenté par une paroi œdémateuse et érythémateuse associé à du prurit. Il n'y généralement pas beaucoup de cérumen à ce stade, mais une surinfection bactérienne ou fongique est cependant possible.

(2) Otite érythémato-cérumineuse :

C'est la forme clinique la plus fréquemment observée (58% dans l'étude de Kiss *et al.*, 1997) avec de l'érythème, une hyperplasie des glandes cérumineuses, beaucoup de cérumen plus ou moins foncé et de débris, et un prurit souvent important. Dans le cas d'otite érythémato-cérumineuse chronique, la peau du pavillon peut s'épaissir et présenter des nodules, le canal pouvant aller jusqu'à une hyperplasie obstruante.

Les propriétaires rapportent le plus souvent dans l'anamnèse des baignades fréquentes, une épilation du conduit auditif, ou un traitement inefficace de l'inflammation du conduit.

(3) Otite proliférative :

Deux formes cliniques sont envisagées, l'hyperplasie des glandes cérumineuses et l'hyperplasie du revêtement cutané. Dans la première forme, la paroi du conduit est épaissie et présente de multiples nodules blanchâtres, voire des glandes kystiques. Dans la deuxième forme, est due à une hyperkératose épithéliale, avec rétrécissement de la lumière du conduit pouvant aboutir à la sténose, avec une forme en chou fleur caractéristique.

(4) Otite suppurée :

C'est une complication grave d'otite externe. Elle s'accompagne fréquemment d'une fragilisation du tympan et d'une otite moyenne. Elle représente 17% des otites dans l'étude de Kiss *et al.* (1997). La présence de pus couleur blanc d'œuf ou jaune-verdâtre et la visualisation d'images d'endocytose bactérienne au microscope sont représentatifs de cette forme d'otite. Après nettoyage on peut parfois visualiser des ulcères ou abcès sur la paroi du canal, et l'oreille présente de l'érythème. Les propriétaires rapportent dans l'anamnèse des baignades fréquentes, le retrait d'un épillet, et le nettoyage de l'oreille avec du matériel non stérile.

(5) Otite ulcérationnelle :

La présence de lésions ulcérationnelles à l'entrée ou dans le conduit auriculaire est soit d'origine traumatique, soit secondaire à un phénomène inflammatoire important. Ces lésions sont courantes dans les otites à *Pseudomonas spp.* ou à *Proteus spp.*, et sont extrêmement douloureuses. Les animaux peuvent présenter de l'abattement (Harvey *et al.*, 2002).

b) Les différents types d'écoulements auriculaires observés :

Différents types de sécrétions peuvent s'écouler de l'oreille d'un chien ou d'un chat : du sang, du pus, du liquide cébrospinal ou du cérumen (Ruddy et Bickerton, 1992). Le cérumen peut être retrouvé de façon physiologique, et il est important de bien regarder la qualité et l'aspect de ce dernier avant de conclure à un phénomène pathologique.

En général, le prurit précède l'apparition de sécrétions auriculaires lors d'otites aiguës, alors que les sécrétions précèdent le prurit lorsqu'il existe une maladie sous-jacente (Harvey *et al.*, 2002).

c) **Evaluation cytologique :**

L'examen microscopique est intéressant pour sa rapidité de résultats et son faible coût. L'évaluation semi-quantitative du nombre de kératinocytes, de *Malassezia*, de bactéries et de neutrophiles paraît utile pour obtenir des informations sur le type d'otite et sur le traitement à envisager (Toma *et al.*, 2006).

Les échantillons cytologiques doivent être prélevés dans chaque oreille et clairement identifiés. Ce prélèvement doit avoir lieu avant tout nettoyage ou traitement. Un coton-tige doit être inséré dans la partie horizontale du conduit auditif, là où la plupart des infections débutent. Il faudra alors regarder au microscope : le nombre et la morphologie des bactéries, le nombre de levures, la présence d'autres champignons, la présence de parasite, le nombre et le type de leucocytes ainsi que les micro-organismes phagocytés, la quantité de débris de kératinocytes, et la présence de cellules néoplasiques (Chickering, 1988).

(1) **Oreille saine :**

Les cellules inflammatoires sont absentes des prélèvements du conduit auditif de chiens sains (Ginel *et al.*, 2002).

(2) **Allergies, endocrinopathies, séborrhée :**

Une dermatite atopique, une endocrinopathie, une séborrhée primitive, ou une allergie alimentaire doivent être considérées à partir du moment où l'examen cytologique révèle une grande quantité de débris de kératinocytes et/ou une grande quantité de cérumen avec absence de bactérie ou de levure (Chickering, 1988).

(3) **Otites cérumineuses**

Lors d'otites cérumineuses sans complication on trouve de large kératinocytes sans micro-organisme, ni cellule inflammatoire (Toma *et al.*, 2006). L'absence de cellules inflammatoires ne signifie pas forcément qu'il n'y a pas d'otite. Par ailleurs il y a peu, voire aucune corrélation entre les troubles de la kératinisation observés macroscopiquement et le nombre de cellules épithéliales retrouvées microscopiquement (Ginel *et al.*, 2002).

(4) Otites à *Malassezia* :

Selon la classification de Toma *et al.* (2006), on définit une otite à *Malassezia* quand le nombre de levures du genre *Malassezia* est très élevé avec ou sans augmentation du nombre de kératinocytes. En effet les *Malassezia* sont des levures commensales du conduit auriculaire sain. Si la multiplication des *Malassezia* est associée à la présence de bactéries et plus ou moins de neutrophiles, alors on parle d'otite mixte. Il n'y a pas de différence significative entre les chiens sains et ceux avec otites. Lorsque le nombre de *Malassezia* par champ, sur une moyenne de 10 champs observés au grossissement x400, est inférieur ou égal à 5 (Girao *et al.*, 2006), (Ginel *et al.*, 2002). On peut considérer que la valeur prédictive positive de cette méthode chez le chien est de 87% alors que la valeur prédictive négative est beaucoup moins bonne (Ginel *et al.*, 2002). L'examen cytologique est moins sensible que la mise en culture mais est à la fois plus rapide et semi quantitatif (Girao *et al.*, 2006).

(5) Otites bactériennes non purulentes ou otites mixtes :

On y trouve un grand nombre de bactéries, avec ou sans présence d'un grand nombre de *Malassezia*, mais sans neutrophiles (Toma *et al.*, 2006). La présence de moins de 5 bactéries par champ, sur une moyenne de 10 champs observés au grossissement x 400, indique l'absence d'otite bactérienne. Au contraire, si le nombre de bactéries est supérieur à 25 par champ, alors on peut considérer que le chien a une otite bactérienne. La valeur prédictive positive de ce diagnostic chez le chien est de 85%, tandis que la valeur prédictive négative est inférieure à 75% (Ginel *et al.*, 2002).

(6) Otites purulentes :

On y trouve des polynucléaires neutrophiles en grand nombre, avec des images de phagocytose. Il y a généralement peu ou pas de *Malassezia*. En cas d'ulcération, il est fréquent d'observer des érythrocytes sur la lame (Toma *et al.*, 2006).

(7) Tumeurs :

Lors adénocarcinomes et de carcinomes, il est courant de retrouver de grandes cellules rondes immatures sur la lame, avec un cytoplasme hyperchromatique (Toma *et al.*, 2006). Leur absence ne permet pas d'exclure une tumeur.

(8) Maladie auto-immune :

La présence de kératocytes acantholytiques avec neutrophiles et/ou éosinophiles suggère la présence d'un pemphigus chez le chien (Chickering, 1988).

d) Evaluation histologique :

Les biopsies en vue d'analyse histologique ne sont pas pratiquées en cas d'otite chez le chien sauf si l'on suspecte une néoplasie.

Cependant, lors d'inflammation de l'oreille, trois principaux changements histologiques s'effectuent (Angus, 2005) :

- Les vaisseaux sanguins se dilatent, la perméabilité vasculaire augmente et aboutit à un œdème au niveau du derme. Macroscopiquement, cela s'évalue par l'érythème, voire la sténose du conduit, celui-ci restant cependant pliable ;
- La fonction «barrière» de l'épiderme est altérée ce qui se traduit par la pénétration de micro-organismes et d'exo-toxines qui exacerbent l'inflammation locale ;
- La composition du cérumen change mais ce phénomène n'est pas bien compris. Seule l'augmentation de la production de cérumen est bien connue. Cette dernière engendre le plus souvent une sténose du conduit et favorise les infections secondaires. Déjà à ce stade, la dilatation ou l'hyperplasie des glandes cérumineuses sont visibles.

Lors d'inflammation, l'épithélium change d'aspect et se transforme en un épithélium pluristratifié, avec de multiples couches cellulaires, un renouvellement cellulaire augmenté et une hyperkératose orthokératotique (Angus, 2005).

En cas d'otite, l'altération de la division des cellules de l'épiderme et la migration du *stratum corneum* vers l'extérieur ne se fait plus correctement (Hawke, 2002). Chez l'Homme, ce défaut dans la séparation des cornéocytes serait dû à l'absence d'un facteur de destruction des liaisons entre les cellules appelé KADS (keratinocyte attachment-destroying substance). Les cellules auraient alors tendance à s'accumuler, s'enrouler sur elles-mêmes et se mélanger au cérumen, jusqu'à parfois former un bouchon. L'origine serait donc génétique. Il existerait plus d'un KADS, et l'un d'eux serait une sulfatase des stéroïdes, une enzyme aryl-sulfatase-C. Les auteurs pensent que cette enzyme agit sur le sulfate de cholestérol qui maintient les cellules attachées entre elles, et permet ainsi leur séparation et la migration des kératinocytes. Cette enzyme serait aussi liée à une des formes d'ichthyoses d'origine génétique, récessive

liée à l'X. Dans cette maladie, les squames kératinisés s'accumulent et deviennent marron foncés.

Lors d'otite chez le chien, les glandes cérumineuses et sébacées s'hyperplasient. Cette hyperplasie glandulaire a une étiologie encore méconnue, mais on soupçonne l'intervention de cytokines et de facteurs de croissance (Angus, 2005). Les Cockers ayant une otite chronique présentent la particularité d'avoir une hyperplasie des glandes cérumineuses par rapport autres races (Angus *et al.*, 2002). La destruction de l'épithélium glandulaire et le relargage du contenu lipidique de ces glandes cérumineuses dans le milieu interstitiel aboutit à la phagocytose de lipofuscine par les macrophages environnants. La lipofuscine n'est pas dégradable par le corps. Elle persiste dans les macrophages et entretient l'inflammation. De nombreux neutrophiles, lymphocytes T, et plasmocytes envahissent aussi les tissus (Angus, 2005). Dans certains cas, l'inflammation chronique peut aboutir à la calcification des tissus, ce qui est le plus souvent irréversible.

e) Étapes du diagnostic lors d'otite externe chez le chien :

Jacobson (2002) propose un tableau récapitulatif des étapes à suivre lors d'otite externe chez le chien (tableau 7).

Tableau 7 : Procédure recommandée pour le diagnostic d'une otite externe :

| Ordre chronologique | Étapes du diagnostic | En routine | Lors d'otite chronique |
|---------------------|---|------------|------------------------|
| 1 | Anamnèse dermatologique et commémoratifs | x | X |
| 2 | Examen clinique et dermatologique | x | X |
| 3 | Évaluation macroscopique du cérumen | x | X |
| 4 | Otoscopie | x | X |
| 5 | Cytologie des exsudats | x | X |
| 6 | Mise en culture et antibiogramme | | X |
| 7 | Biopsie | | X |
| 8 | Évaluation de l'atteinte de l'oreille moyenne | | X |
| 9 | Tests pour déterminer la cause primaire | | X |

Source : (Jacobson, 2002)

Ce tableau synthétique présente l'intérêt de dissocier les examens de routine de ceux qui ne seront utiles qu'en cas de récurrence d'otite, ou de suspicion de néoplasie. La cytologie fait ainsi partie de l'examen de routine lors d'otite externe chez le chien.

3. Facteurs favorisant les rechutes d'une otite :

Les facteurs favorisant la récurrence des otites sont (Gotthelf, 2005) :

- Les infections bactériennes ou fongiques. Ces infections sont toujours secondaires à une cause primaire sous-jacente. Un traitement antibiotique ou antifongique, même bien mené, ne conduira jamais à la guérison car la cause primaire persiste et occasionne des rechutes ou des otites chroniques ;
- Un traitement inadéquat de l'otite. Il est la première cause de rechute. Traiter une otite sans nettoyage préalable, utiliser des antibiotiques inadaptés, ou uniquement par voie systémique sont des causes fréquentes de rechute ;
- Un nettoyage ou traitement excessif de l'oreille ;
- Une otite moyenne. Il a été montré que 16% des chiens présentant une otite aiguë externe et 50% des chiens présentant une otite chronique externe, ont aussi une otite moyenne (Hoffer, 1977). Néanmoins certains auteurs réfutent ces résultats. La visualisation d'un tympan intact n'est pas synonyme d'absence d'otite moyenne car celui-ci a pu cicatriser.

4. Synthèse des facteurs influençant le choix d'un nettoyant auriculaire lors d'une otite :

a) Les stades évolutifs de l'otite :

Ruddy et Bickerton (1992) rapportent que le stade évolutif des types d'écoulement observés au niveau de l'oreille chez l'Homme influence la conduite thérapeutique :

- Dans les prémices de l'otite externe, lorsqu'il n'y a pas encore d'infection bactérienne, les auteurs recommandent d'assécher le canal avec de l'air chaud, ou une solution saline hypertonique et d'utiliser ensuite un anti-inflammatoire stéroïdien pour diminuer l'inflammation ;
- Une fois l'infection installée et l'accumulation de pus et de débris établie, il faudra retirer quotidiennement les débris du conduit auditif à l'aide d'une des techniques développés auparavant. Des astringents comme l'acétate d'aluminium peuvent être employés sur une semaine, et dans les cas réfractaires, l'utilisation de nitrate d'argent

à 3mol.L^{-1} peut être envisagée. Ce protocole est une réussite dans 50% des cas et évite l'utilisation d'antibiotiques.

Chez le chien, l'application de ces directives lors d'otites externes pourrait être envisageable à condition que la cytologie soit correctement réalisée, et que le patient soit suivi très régulièrement. En effet, l'application de corticostéroïdes sans antibiotiques dans l'oreille d'un chien nécessite l'absence de surinfection bactérienne avant et au cours du traitement.

b) L'intégrité de la membrane tympanique :

L'oreille moyenne communique avec des structures nerveuses importantes et avec l'oreille interne : il paraît donc indispensable de s'assurer de l'intégrité du tympan avant tout nettoyage de l'oreille. Cependant, en pratique, cela s'avère parfois impossible chez le chien car le conduit est long et étroit, et même en cas de visualisation l'aspect macroscopique à travers l'otoscope ne permet pas toujours de conclure.

D. CONSEQUENCES SUR L'UTILISATION D'UN NETTOYANT AURICULAIRE :

Le nettoyage auriculaire d'un chien, lorsqu'il est correctement réalisé, permet de maintenir un milieu favorable dans l'oreille et se révèle être un préalable au traitement d'une otite. Au contraire, si l'on ne respecte pas certaines précautions, il peut, a minima, entraver la cicatrisation de l'oreille, et dans les cas extrêmes, déclencher une inflammation chronique (Nuttal et Cole, 2004), (Mansfield, 1988).

1. Techniques de nettoyage auriculaire :

Le nettoyage auriculaire est la première des deux étapes du traitement de l'otite externe chez le chien. Elle permet d'évacuer les débris et d'aseptiser le conduit. La deuxième étape consiste à élucider si l'otite traitée n'est pas une manifestation secondaire d'une dermatose sous jacente.

a) *Dans quels cas est-il utile d'effectuer un nettoyage de l'oreille ?*

Il n'est pas nécessaire de nettoyer une oreille saine. En effet l'utilisation excessive d'un nettoyant peut entraver la migration épithéliale et provoquer une otite. Par contre, celui-ci peut être bénéfique en cas :

- d'oreilles séborrhéiques, avec production excessive de cérumen ;
- d'otite clinique ;
- de traitement à long terme d'otite chez les chiens atopiques afin de réduire le prurit (Harvey, 2006) ;
- de guérison d'une otite, afin de prévenir les rechutes.

Par ailleurs, lors de tout traitement auriculaire, le nettoyage est essentiel pour réaliser un diagnostic. Il permet aussi d'accélérer la guérison en évacuant (Nuttal et Cole, 2004), (Gotthelf, 2005), (Mansfield, 1988), (Jacobson, 2002), (Harvey, 2006), (Carlotti *et al.*, 2005) :

- les exsudats et débris qui obstruent le conduit auditif et limitent le contact entre le produit traitant et l'épithélium du canal ;
- les débris purulents et inflammatoires qui protègent les micro-organismes et inactivent quelques antibiotiques comme la gentamicine et la polymyxine B ;
- le biofilm formé par les sécrétions des glandes apocrines dans lequel prolifèrent les bactéries et moisissures ;
- les petits corps étrangers, micro-organismes, toxines et autres composants inflammatoires, les cellules dégénérées ou lésées qui peuvent constituer un foyer d'inflammation et d'infection.

Cette étape est essentielle pour mieux visualiser le conduit auditif et l'intégrité du tympan.

Le choix de la technique de nettoyage dépend du type de matériel qui doit être enlevé, du degré d'inflammation, et des habitudes du clinicien. Le nettoyage doit être complet mais ne pas être irritant.

b) L'épilation, une action préliminaire nécessaire ?

Les poils en excès dans le conduit auditif et sur la face interne du pavillon peuvent être régulièrement retirés pour améliorer la ventilation au sein du conduit. Certains auteurs préconisent de réaliser ce geste régulièrement chez les races à poils longs et avec des oreilles pendantes (Mansfield, 1988). Cependant aucun auteur n'affirme que l'épilation est absolument nécessaire (Nuttal et Cole, 2004). En effet une épilation fréquente du conduit auditif peut aboutir à une inflammation du conduit et à une otite chronique. Cet acte est par ailleurs douloureux et certains auteurs recommandent de tranquilliser ou d'anesthésier l'animal pour son confort, au risque sinon de voir le chien devenir réfractaire au traitement. En pratique courante, la tranquillisation ou l'anesthésie systématique des chiens avec otites semble moins évidente.

L'utilisation de crème dépilatoire dans le conduit auditif est assez controversée. Certains auteurs indiquent que ces produits peuvent être intéressants pour remplacer l'épilation mécanique (Harvey *et al.*, 2002). La plupart des épilateurs chimiques modernes contiennent de l'acide thioglycolique ou des sels de glycolate dont la concentration doit être supérieure à 2,5% pour l'obtention d'une épilation en quelques minutes. Leur pH, très alcalin, peut être très irritant et ces préparations sont potentiellement allergisantes (De Argila *et al.*, 1996), (Merchant, 1997). La crème épilatoire est appliquée à l'aide d'une seringue en quantité suffisante pour tapisser le conduit auditif externe et est laissé pendant 5 à 10 minutes avant d'être enlevé. Il a été suggéré, comme pour tout produit cosmétique, d'effectuer un test au préalable sur la face interne du pavillon auriculaire du chien. Leur utilisation est évidemment à proscrire en cas de rupture du tympan.

En cas d'otite, ces crèmes seraient sans doute un facteur d'aggravation de l'inflammation déjà présente.

c) Avantages et inconvénients des différentes techniques :

(1) Nettoyage manuel avec du coton:

Les propriétaires sont susceptibles de nettoyer l'oreille à l'aide de coton hydrophile ou de coton-tige mais leur pénétration trop profonde risque d'irriter le canal et de laisser des flammèches de coton résiduelles (Nuttal et Cole, 2004).

Une oreille inflammée présente un épithélium oedématié et très souvent fragilisé. La simple pression d'un coton-tige peut engendrer une ulcération du conduit. Ceux-ci ne devraient être utilisés que pour absorber du liquide présent dans le conduit auditif. Il ne doit pas être utilisé pour nettoyer l'oreille. (Gotthelf, 2005), (Mansfield, 1988), (Chester, 1988).

En médecine humaine, les médecins ORL ou les infirmières utilisent un porte coton-tige métallique fileté à une extrémité, ou des pinces comme la pince de Politzer pour enlever les débris présents dans l'oreille. Cette technique n'est pas applicable chez le chien qui possède un conduit coudé. (Senechal, *et al.*, 1987).

(2) Nettoyage manuel à l'aide d'un produit liquide :

Le nettoyage à l'aide d'un produit liquide peut être réalisé par le vétérinaire mais aussi par le propriétaire à la maison (Gotthelf, 2005), (Mansfield, 1988). Le conduit auditif est rempli par un produit spécifique liquide puis est massé au niveau de la base de l'oreille. Cette action favorise la mécanique de dissolution du cérumen et ramène les débris au niveau de l'ouverture du conduit. L'excédent des débris situé à l'entrée du conduit est essuyé à l'aide d'une compresse ou d'un coton démaquillant. Idéalement il faudrait attendre 15 à 30 minutes avant d'appliquer le produit de traitement, afin que la dissolution du cérumen soit optimale et que, le chien ayant secoué la tête, le conduit soit vide. Si du liquide de nettoyage persiste dans l'oreille, le produit traitant sera au mieux dilué, mais le plus souvent les deux produits formeront deux phases. Le produit de traitement n'atteindra donc jamais le fond du conduit.

Il faut éviter d'utiliser un produit irritant si le conduit est lésé ou ulcéré. Les céruminolytiques notamment ne doivent pas être utilisés dans ce cas. L'excès de nettoyage entretiendrait aussi l'inflammation par excès d'humidité et défaut de cérumen (Gotthelf, 2005).

Le nettoyage ne permet pas d'enlever les matières fortement adhérentes au conduit ou celles situées trop en profondeur, et il est donc réservé pour un nettoyage de routine. Il est très utile de faire une démonstration de la technique devant le propriétaire pour l'aider à assimiler les gestes (Kowalski, 1988). Idéalement le propriétaire devrait réaliser les étapes lui-même devant le vétérinaire. En général, le nettoyage est prescrit une à deux fois par jour, néanmoins Nuttal et Cole recommandent d'effectuer ce nettoyage seulement toutes les 48h, car l'application trop fréquente du produit induit un risque de macération favorisant l'infection

(Nuttal et Cole, 2004). Cependant, le deuxième auteur, (Cole, 2003), a utilisé le nettoyant astringent Epi-Otic® (Virbac, Carros, France) quotidiennement voire même bi-quotidiennement et n'a jamais remarqué d'effets secondaires défavorables de ce type. Il est donc probable que l'utilisation quotidienne soit correcte.

En médecine humaine, les instillations sont suivies de la mise en place d'un coton obstruant alors que les bains d'oreille durent eux environ 10 minutes (Senechal *et al.*, 1987). Chez le chien, le coton est perdu dès que l'animal secoue la tête et risque d'être avalé par lui.

Chez l'Homme, la solution liquide utilisée pour le nettoyage auriculaire devrait être réchauffée à température corporelle pour éviter les vertiges (Senechal *et al.*, 1987), (Mansfield, 1988), (Jacobson, 2002). Chez le chien, réchauffer le produit à température ambiante ou corporelle limiterait la sensation désagréable de froid et les sursauts de l'animal.

La consistance du produit nettoyant est aussi un aspect non négligeable. Les solutions sont plus recommandées que les crèmes. Ces dernières pénètrent peu l'épiderme et, en cas de rupture du tympan, s'évacuent plus difficilement et augmentent le risque d'ototoxicité (Merchant, 1997).

Le traitement, avec ou sans produit antibiotique ou anti-inflammatoire, doit se poursuivre pendant 14 jours. Au bout de ces deux semaines, le praticien évalue l'efficacité du traitement. L'otoscopie et la cytologie permettent de décider de l'arrêt du traitement ou de sa modification.

(3) Irrigation de l'oreille :

Une poire à lavement est une sphère en caoutchouc reliée à un embout de taille variable. La poire est remplie avec un produit nettoyant et son embout est introduit avec précaution dans le canal vertical de l'oreille et le produit est envoyé sous faible pression dans l'oreille. De cette manière, le fluide déloge les débris et les fait ressortir. Pour une meilleure hygiène, la poire peut être remplacée par une seringue à usage unique sur laquelle on fixera un petit tuyau de plastique souple. Chester (1988) recommande de déposer quelques gouttes de céruminolytiques 15 minutes à 24h avant d'irriguer le conduit : les débris sont ramollis et s'enlèvent plus facilement.

Ce type de nettoyage ne permet toutefois pas toujours l'élimination des substances présentes dans la partie profonde du conduit et doit donc être utilisé uniquement en première

intention (Carlotti *et al.*, 2005). Une irrigation peut provoquer des lésions et il est préférable de ne pas la réaliser trop souvent afin de favoriser la migration épithéliale. Par ailleurs, il est important de laisser un espace entre l'embout et la paroi du canal auditif afin de ne pas rompre la membrane tympanique sous l'effet d'une pression trop importante. Une étude a ainsi montrée qu'une pression de plus de 300 mm Hg appliquée dans le conduit de cadavres de chiens sains et de plus de 80 mm Hg dans les conduits de cadavres de chiens avec otite aboutissait à la rupture du tympan (Mansfield, 1988).

D'après Nuttal et Cole (2004), cette technique a l'avantage d'être utilisable avec un animal aussi bien vigile que tranquilisé et placé en décubitus latéral. Cependant l'irrigation sur un animal vigile est difficile à réaliser correctement si l'on veut être plus efficace que le simple lavage décrit précédemment. Par ailleurs, compte tenu des risques associés à la présence d'un tuyau de plastique dans l'oreille d'un chien vigile, il est préférable que cette technique soit réalisée par un professionnel et plutôt sous sédation.

Si l'on choisit de tranquiliser le chien, on peut éviter les fausses déglutitions en inclinant légèrement la table de façon à ce que la tête soit un peu plus basse. Si une anesthésie est choisie plutôt qu'une sédation, il est préférable de poser une sonde endotrachéale (Nuttal, Cole, 2004), (Mansfield, 1988).

Le Water Pick® (Water Pick Technologies Inc., USA) est une machine utilisée par les dentistes. Elle envoie directement un flux pulsatile d'eau dans l'oreille afin d'y déloger et extraire les débris. L'eau peut être aspirée au fur et à mesure grâce à une canule reliée à un aspirateur (Nuttal et Cole, 2004). Ce système est bien adapté pour le nettoyage de l'oreille externe mais pas pour celui de l'oreille interne et il faut faire attention à l'excès de pression provoquée par l'eau qui peut induire la rupture du tympan (Chester, 1988), (Nuttal et Cole, 2004).

L'Auriflush® (Schering Plough Animal Health) est un système branché un robinet qui permet cependant l'ajout d'autres substances que l'eau. Le système permet l'aspiration des liquides de lavages au fur et à mesure. Son efficacité et sa facilité d'emploi semblent moins bonnes que l'irrigation manuelle (Nuttal et Cole, 2004), probablement à cause de son embout trop court.

(4) Le vidéo-otoscope :

Le vidéo-otoscope permet la meilleure visualisation du conduit auditif et du tympan. Il permet le nettoyage de l'oreille grâce à un système de flush et aspiration, l'extraction de cérumenolithes, et la réalisation de biopsies et myringotomies (Nuttal et Cole, 2004).

2. Contre-indications et effets indésirables :

Les principales contre-indications concernant l'utilisation de topiques auriculaires sont :

- L'hypersensibilité à l'un de constituants rendant dangereux l'emploi du produit (Louisin, 1995) ;
- Une destruction tympanique d'origine infectieuse ou traumatique. L'administration intra-auriculaire risque de mettre en contact le produit avec les structures de l'oreille moyenne. Par ailleurs, le passage par la trompe d'Eustache dans le tube digestif a des répercussions systémiques chez l'Homme. (Louisin, 1995) ;
- L'utilisation de solutés sous forte pression (Louisin, 1995). Un embout coudé permet d'éviter de rompre la membrane tympanique.

Parfois le nettoyage auriculaire peut provoquer des lésions neurologiques comme un syndrome vestibulaire, une paralysie du nerf facial, ou un syndrome de Claude Bernard Horner surtout lors de la pratique de techniques agressives, ou quand l'animal est vigile. En pratique l'incidence reste cependant faible (Nuttal et Cole, 2004).

En conclusion, il existe de nombreuses méthodes de nettoyage de l'oreille externe du chien. La plus simple reste le remplissage de l'oreille externe par un liquide. Certaines, comme l'irrigation sous pression, devraient être réservées à des professionnels afin d'éviter des lésions secondaires au traitement.

E. CONCLUSION :

L'oreille externe du chien constitue un écosystème fragile. Par exemple, toute modification dans son anatomie, comme dans le cas de sténose du conduit dans certaines races ou atteinte de l'intégrité de l'épiderme peut perturber sa physiologie et provoquer une otite externe. Dans un environnement perturbé, la flore microbienne commensale peut devenir pathogène. Le but du nettoyage auriculaire, plus ou moins en association avec un traitement médical, est de rétablir un équilibre au sein de cet écosystème : Réguler la flore microbienne, rétablir une migration épithéliale et l'évacuation du cérumen, *etc...* Mais quels types de nettoyeurs auriculaires permettent de rétablir cet équilibre ?

II. LES DIFFERENTS NETTOYANTS

AURICULAIRES POUR CHIEN :

Les compagnies pharmaceutiques proposent, en France, une large gamme de nettoyants auriculaires pour les chiens. Ces nettoyants auriculaires ne sont pas des médicaments qui nécessitent une autorisation de mise sur le marché. La législation les considère comme des biocides. La formulation de ces produits tient donc compte des obligations européennes. Quelques études ont évalué l'activité de certains de ces nettoyants auriculaires. Leur activité et leur innocuité sont respectivement les premier et deuxième critères principaux de choix de l'utilisateur.

A. LEGISLATION :

1. Les nettoyants auriculaires : des médicaments ?

Les solutions auriculaires médicamenteuses contiennent des antibiotiques, des anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non), et/ou des anti-parasitaires. Ces médicaments¹ ne peuvent être mis sur le marché qu'après la démonstration de leur qualité, leur innocuité et leur efficacité auprès d'une autorité compétente qui délivre une autorisation de mise sur le marché (AMM). Selon la directive européenne 98/8/EC, du 16 février 1998, les nettoyants auriculaires ne sont pas considérés comme des médicaments mais comme des biocides en tant que produit d'hygiène vétérinaire.

¹ On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Article L5111-1 du Code de la Santé Publique).

2. Principes de base de la directive européenne 98/8/EC :

La directive européenne 98/8/EC est le texte de référence européen sur les produits biocides dont font partie les produits d'hygiène vétérinaire. Les principes de base de la directive européenne 98/8/EC sont:

- Les substances actives doivent être évaluées et une décision sur leur inclusion dans l'annexe I² de la directive doivent être prises au niveau communautaire ;
- Une évaluation comparative sera faite au niveau de la Communauté lorsqu'une substance active, qui semblerait en principe acceptable, reste préoccupante. L'inclusion à l'annexe I peut être refusée s'il existe des substances moins nocives disponibles pour les mêmes fins ;
- Les États membres autorisent les produits biocides, en conformité avec les règles et procédures prévues à l'annexe VI³ de la directive. Ils ne peuvent autoriser que les produits qui contiennent des substances actives inscrites à l'annexe I ;
- Les producteurs et les formulateurs responsables de la mise sur le marché des produits biocides et des substances actives doivent demander l'autorisation et soumettre toutes les études et informations nécessaires pour l'évaluation et l'autorisation ;
- Un produit biocide autorisé dans un État membre est autorisé, sur sa demande, dans un autre État membre, sauf s'il ya des raisons spécifiques de déroger à ce principe de reconnaissance mutuelle.

3. Obligations dans la fabrication des nettoyants auriculaires :

Les nettoyants auriculaires ne doivent pas contenir de principes actifs, mais uniquement des substances inertes. Ces substances sont répertoriées dans la directive concernant les biocides et leur législation. Les nettoyants auriculaires ne sont pas soumis aux mêmes contraintes d'études que les médicaments topiques qui contiennent un principe actif

² L'annexe I décrit la liste des substances actives avec exigences convenues au niveau communautaire pour l'inclusion dans les produits biocides

³ L'annexe VI décrit les principes communs pour l'évaluation des dossiers pour les produits biocides : Evaluation (Principes généraux, effets sur l'homme, effets sur les animaux, effets sur l'environnement, effets indésirables, efficacité), Décision (Principes généraux, effets sur l'homme, effets sur les animaux, effets sur l'environnement, effets inacceptables, efficacité / Intégration globale des conclusions).

(antibiotique, corticoïdes, etc...). C'est pourquoi la plupart des essais cliniques *in vivo* sont réalisés après la mise sur le marché du nettoyant, par des vétérinaires en général.

B. NETTOYANTS AURICULAIRES PRESENTS SUR LE MARCHE VETERINAIRE :

1. Marché français :

A l'heure actuelle le marché français du produit auriculaire vétérinaire propose une large gamme de produits nettoyants.

a) Répartition des ventes de nettoyants auriculaires en France :

La répartition du chiffre d'affaire d'une des principales centrales d'achat françaises pour 2007 (source Alcyon) montre que les produits auriculaires sans AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) représentent 29% du chiffre d'affaire de l'ensemble des ventes de l'hygiène auriculaire. Les produits avec AMM (antibactériens, anti-inflammatoires, antiparasitaires) représentent donc 71% des ventes de l'hygiène auriculaire. Les produits auriculaires sans AMM constituent 10% du chiffre d'affaire des produits topiques et 0,3% du chiffre d'affaire de l'ensemble des produits médicamenteux ou non (exclusion vente Petfood et matériel) de la centrale d'achat.

Huit laboratoires proposent des produits auriculaires sans AMM vendus dans les cliniques vétérinaires. La répartition des ventes de ces produits pour la centrale d'achat Alcyon en 2007 est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Répartition des ventes des nettoyants auriculaires de la centrale d'achat Alcyon au cours de l'année 2007 :

| Laboratoire | Pourcentage des ventes de nettoyants auriculaires* |
|--------------------------------|--|
| Virbac Ac Animaux de Compagnie | 42% |
| Vétoquinol France | 16% |
| T.V.M | 16% |
| Sogeval | 11% |
| Vetxx | 7% |
| Janssen Cilag | 5% |
| Schering-Plough vétérinaire | 2% |
| MP Labo | 1% |

Source : Alcyon, 2007

*Le pourcentage est calculé à partir du chiffre d'affaire.

Le laboratoire Virbac est donc celui qui réalise le plus de vente de nettoyants auriculaires au sein de cette centrale d'achat. Cette tendance est valable pour l'ensemble des centrales d'achat vétérinaires françaises.

b) Nettoyants auriculaires pour chiens disponibles en France :

D'autres laboratoires proposent leurs nettoyants auriculaires ailleurs que dans des cliniques vétérinaires. Cela augmente d'autant plus la gamme de ces produits dont la composition varie beaucoup (tableau 9).

Tableau 9 : Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché vétérinaire français en 2007 :

| Nom Déposé | Laboratoire | Composition |
|-------------------|-------------|---|
| Canidor S20® | Dolisos | Huiles essentielles |
| Céruleane® | TVM | Eau de mer purifiée |
| Cerulytic | Virbac | T-butylhydroxytoluène Phénylcarbinol Diester de propylène glycol Acides gras saturés d'huile de coco |
| Cleanaural® Chien | VetXX | Trométhamine Acide citrique L-menthol <i>Chlorothymol</i> Laurylsulfate de sodium |
| Dermaflon® | Pfizer | Acide malique Acide benzoïque Acide salicylique Propylène glycol |

| | | |
|---------------------------------------|--------------------|---|
| Détécaïne® | Janssen | Polidocanol Chlorure de benzalkonium |
| Douxo® Lotion micellaire | Sogeval | Eau Alcool denat Polysorbate 80 Propylene glycol Laureth-9 Poloxamer 184 Biosaccharide gum-2 Imidazolidinyl urea Phenoxyethanol Potassium sorbate Acide citrique Phytosphingosine Parfum thé vert |
| Epi-Otic | Virbac | Base nettoyante douce Acide salicylique Docusate de sodium Parachloromethaxyleneol (PCMX) EDTA Monosaccharides |
| Lait auriculaire | Biocanina | Acide borique Glycérine Eucalyptus Excipient tensio-actif céruminolytique |
| Lait auriculaire physiologique | Virbac | Solution micellaire à base de tensio-actifs non ioniques doux EDTA Complexe anti-odeur |
| Léoreilles®chien | VetXX | Propylène glycol Acide borique Menthol Borate de soude Chlorothymol Sulfate de laurylsodium |
| Léoreilles®chien sensible | VetXX | Polysorbates Glycérine Extraits de <i>Camomilla recutita</i> , <i>Citrus bergamamia</i> , <i>C. nobilis</i> , <i>C. dulcis</i> , <i>Yucca vera</i> Citrate de soude Laureth-9 |
| Orexidine | MP labo | Chlorhexidine digluconate Extrait de <i>Centella asiatica</i> Extrait de <i>Calendula</i> Propylène glycol qsp |
| Oterna® | Schering Plough | Squalane Myristate d'isopropyle |

| | | |
|------------------------------|-----------------|---|
| Otifree | Vetoquinol | Calendula Eau Propylène glycol Emulsificateur Base nettoyante neutre |
| Otoclean® | Janssen | Acide salicylique Acide lactique Acide oléique Extrait naturels de plante Glycérine Propylène glycol Eau purifiée |
| Otolane® | TVM | Chlorhexidine digluconate Acide acétique Base nettoyante Agent adoucissant |
| Soins des oreilles | Clément-thékan | Emulsifiant tensio-actif non ionique Huile émolliente Essence d'eucalyptus Saccharinate de benzalkonium Excipient glycolique sans eau |
| Sonotix® | Orsco | Acide salicylique Acide acétique Excipient |
| Vetriderm®Auriculaire | Bayer Pharma | Propylène glycol Chlorothymol <i>Menthol</i> Liposomes |

Source : (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2007)

Les nettoyants auriculaires ont une composition très différente. Certains ne contiennent que des huiles essentielles, alors que d'autres utilisent des principes actifs chimiques récents comme le PCMX (Parachloromethaxylénol).

Une large gamme de nettoyants auriculaires est aussi proposée en médecine humaine (tableau 10). En général, ces produits ne sont pas utilisés en médecine vétérinaire car le règlement relatif à l'usage de médicament vétérinaire impose de respecter la cascade (Article L5143-4 du code de la santé publique).

Tableau 10 : Composition et propriété des nettoyants auriculaires présents sur le marché français de médecine humaine en 2007 :

| NOM DEPOSE | LABORATOIRE | COMPOSITION |
|-------------------|---------------------|---|
| Cerulyse | Laboratoire CHAUVIN | Xylène Acétate d'alpha-tocophérol Huile essentielle de lavande Huile d'amande |
| Cerumenol | McNeil SAS | Polysorbate 80 Chlorure de sodium Chlorure de calcium Chlorure de potassium Eau purifiée |
| Otomide | ACLAE Santé | Di-isétionate d'hexamidine Chlorhydrate de lidocaïne Ethanol Glycérol Eau purifiée |
| Otaralgyl | McNeil SAS | Lidocaïne chlorhydrate Phényléphrine chlorhydrate Propionate de sodium Glycérol Alcool polysorbate 80 Edetate de sodium Acide acétique glacial Eau purifiée |
| Osmotol | Laboratoire CHAUVIN | Résorcinol Ephédrine chlorhydrate Alcool éthylique à 90° Glycérol |

Source : (VIDAL, 2007)

Comme nous le montre ce tableau, la plupart des molécules contenues dans les nettoyants auriculaires utilisés en médecine humaine sont retrouvées dans ceux utilisés en médecine vétérinaire. Nous étudierons donc aussi les molécules de ces nettoyants même si l'activité recherchée dans les produits de médecine humaine n'est pas toujours la même que celle recherchée en médecine vétérinaire. En effet, les otites externes chez l'Homme n'ont pas toujours une pathogénie comparable à ce qui se passe dans l'espèce canine.

2. Marché britannique et américain du nettoyant auriculaire:

Les marchés américain et britannique proposent une plus large gamme de nettoyants auriculaires (tableau 11 et 12).

Tableau 11 : Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché britannique vétérinaire en 2004 :

| Nom Déposé | Laboratoire | Composition |
|--------------------------------|------------------------|---|
| AloCetic™ Ear Rinse | (DVM) | Acide acétique Aloe |
| Aloclens Otic Cleaner | (Vetus) | Eau déionisée Propylene glycol Aloe vera SD alcool 40-2 Acide lactique Glycerine Diocetyl sodium sulfosuccinate, Acide salicylique Parfum Acide benzoïque Benzyl alcool |
| Auroclens® | (Arnolds) | Huile végétale en émulsion |
| Canidor® | (Boehringer Ingelheim) | Huiles essentielles |
| Cerulsolve® | (Genitrix) | Glycerine Polyethylene glycol Thymol Menthol Xylène |
| Cerulytic™ | (Virbac) | Benzyl alcohol butylated hydroxytoluene Propylene glycol |
| Cerumene™ | (EVSCO) | Squalane Isopropyl myristate Paraffine liquid |
| ChlorhexiDerm™ Flush | (DVM) | Chlorhexidine gluconate |
| CleaRx® Ear Cleansing Solution | (DVM) | Diocetyl sodium sulfosuccinate Peroxyde d'urée |
| Clenderm® | (Vétoquinol) | Acides organiques Propylene glycol Acide salicylique |
| Corium-20™ | (Virbac) | Eau purifiée SDA-40B Glycerol |
| DermaPet® Malacetic Otic | (DermaPet) | Acide acétique Acide borique Surfactants |
| Dermisol® | (Pfizer) | Acide benzoïque Acide malique |

| | | |
|---|----------------------|---|
| | | Propylene glycol Acide salicylique |
| Ear Cleansing Solution | (Butler) | Eau déionisée Propylene glycol Aloe vera SD alcohol 40-2 Acide lactique Glycerine Dioctyl sodium sulfo-succinate Acide salicylique Parfum Acide benzoïque Benzyl alcool |
| Earmed Boracetic® Flush | (Davis) | Acide borique Acide acétique Aloe Parfum |
| Earmed Cleansing Solution and Wash | (Davis) | 50 A 40B alcool Propylene glycol Cocamidopropyl Phosphatidyl PE dimonium chloride |
| Earoxide™ Ear Cleanser | (Tomlyn) | Carbamide peroxyde Glycerine |
| Epi-Otic® | (Virbac) | Acide lactique Acide salicylique Parachlorometaxylénol (PCMX) Docusate sodium Propylene glycol |
| Euclens Otic Cleanser | (Vetus) | Propylene glycol Acide malique Acide benzoïque Huile d'eucalyptus |
| Fresh-Ear | (Q. A. Laboratories) | Eau déminéralisée Isopropyl alcool Propylene glycol Glycerine Parfum Acide salicylique Lanoline Lidocaïne hydrochloride Acide borique Acide acétique |
| Gent-L-Clens™ | (Schering-Plough) | Acide lactique Acide salicylique Propylène glycol |
| Hexadene® flush | (Virbac) | Propylène glycol Chlorhexidine gluconate, Triclosan, Parfum |
| Logic® ear cleaner | (Sanofi) | Xylène |
| MalAcetic Otic® | (Dermapet UK) | Acide acétique |

| | | |
|---|--------------|--|
| | | Acide borique |
| Micro Pearls Advantage™ Advanced pHormula Ear Cleanser | (EVSCO) | Eau déminéralisée Glycérol distéarate Alkyl benzoate Glycérine Sodium olefin sulphonate Cholesterol Allantoïne Methylparaben Acide citrique Citrates de sodium Propylparaben |
| Nolvasan® otic | (Fort Dodge) | Solvant Surfactant |
| Otic Clear | (Butler) | Eau dimérialisée Isopropyl alcool Propylene glycol Glycérine, Parfum Acide salicylique PEG 75 Huile de lanoline Lidocaïne hydrochloride Acide borique Acide acétique |
| Oticalm™ Cleansing Solution | (DVM) | Acide benzoïque Acide malique Acide salicylique Huile d'eucalyptus |
| Oti-Clens® | (Pfizer) | Propylene glycol Acide malique Acide benzoïque Acide salicylique |
| OtiFoam Ear Cleanser | (DVM) | Eau Cocamidopropyl betaine PEG 60 Glycérides d'amande mackalene 426 Acide salicylique Huile d'eucalyptus |
| Otipan® Cleansing Solution | (Harlmen) | Propylene glycol Hydroxypropyl cellulose Octoxynol Tampon à base de phosphates |
| OtiRinse™ Cleansing/Drying Ear Solution | (DVM) | Eau Propylene glycol SD alcool 40 DSS Glycerine nonoxynol-12 Acide salicylique Acide benzoïque |

| | | |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| | | Alcool benzylique Parfum Aloe vera |
| OtoCetic Solution | (Vedco) | Acide borique Acide acetic Surfactants |
| Pan-Otic™ | (Pfizer) | Eau purifiée Isopropyl alcool Aloe vera Diazolidinyl urea, methylparaben Dioctyl sodiumsulfosuccinate Octoxynol, Sodium lauryl sulphate Propylene glycol Parachlorometaxlenol |
| Pimaveclens® | (Intervet) | Acide Lactique Propylene glycol Acide salicylique Docusate sodium |
| Sancerum® | (Schering Plough) | Acide lactique Acide salicylique |
| Soothables™ Crystal-Ear | (A. A. H) | Eau purifiée Poly ethylene glycol Iso-propyl alcool, Acide lactique Polyoxyethylene 20- Sorbitan mono-laurate, Tea tree oil Aloe vera |
| Specicare® cat ear cleaner | (Leo) | Glycerol Propylene glycol |
| Specicare® dog ear cleaner | (Leo) | Borax Acide borique Isopropanol Propylene glycol |
| Swimmer's Ear Astringent | (Vet Solutions) | SD-alcool 40 Eau déminéralisée Butylene glycol, carbomer Chloroxlyenol AMP Parfum |
| TrizEDTA | (Dermapet) | Tris base EDTA |
| TrizEDTA® Plus | (Dermapet UK) | Tris base EDTA Chlorhexidine |

Source :(Nuttal et Cole, 2004)

Tableau 12 : Composition des nettoyants auriculaires présents sur le marché américain vétérinaire en 2004:

| Nom Déposé | Laboratoire | Composition |
|---|----------------------|---|
| Ear Cleansing Solution | (Butler) | Eau déminéralisée Propylene glycol Aloe vera SD alcohol 40-2 Acide lactique Glycerine Dioctyl sodium sulfo-succinate Acide salicylique Parfum Acide benzoïque Benzyl alcool |
| Earmed Boracetic® Flush | (Davis) | Acide borique Acide acétique Aloe Parfum |
| Earmed Cleansing Solution and Wash | (Davis) | 50 A 40B alcool Propylene glycol Cocamidopropyl Phosphatidyl et PE dimonium chloride |
| Epi-Otic® | (Virbac) | Acide lactique Acide salicylique Parachlorometaxyleneol (PCMX) Docusate sodium Propylene glycol |
| Euclens Otic Cleanser | (Vetus) | Propylene glycol Acide malique Acide benzoïque Huile eucalyptus |
| Fresh-Ear | (Q. A. Laboratories) | Eau déminéralisée Isopropyl alcool Propylene glycol Glycerine, Parfum Acide salicylique PEG 75 Huile de lanoline Lidocaïne hydrochloride Acide borique Acide acétique |
| Gent-L-Clens™ | (Schering-Plough) | Acide lactique Acide salicylique Propylene glycol |
| Micro Pearls Advantage™ Advanced pHormula Ear Cleanser | (EVSCO) | Eau déminéralisée Glycerol distearate Alkyl benzoate Glycerine Sodium olefin sulphonate Cholesterol |

| | | |
|--|--------------|--|
| | | Allantoïne, Methylparaben Acide citrique Citrates de sodium Propylparaben |
| Nolvasan Otic | (Fort Dodge) | Solvant Surfactant |
| Oticalm™ Cleansing Solution | (DVM) | Acide benzoïque Acide malique Acide salicylique Huile d'eucalyptus |
| Otic Clear | (Butler) | Eau déminéralisée Isopropyl alcool Propylène glycol Glycerine Parfum Acide salicylique Huile de lanoline Lidocaïne hydrochloride Acide borique Acide acétique |
| Oti-Clens® | (Pfizer) | Propylène glycol Acide malique Acide benzoïque Acide salicylique |
| Otipan® Cleansing Solution | (Harlmen) | Propylène glycol Hydroxypropyl cellulose Octoxynol Tampon à bas de phosphates |
| OtiRinse™ Cleansing/Drying Ear Solution | (DVM) | Eau Propylène glycol SD alcool 40 DSS Glycerine nonoxynol-12 Acide salicylique Acide benzoïque Alcool benzylique Parfum Aloe vera |
| OtoCetic Solution | (Vedco) | Acide borique Acide acétique Surfactants |
| Soothables™ Crystal-Ear | (A. A. H) | Eau purifiée Poly ethylene glycol Iso-propyl alcool, Acide lactique Polyoxyethylene 20 Sorbitan mono-laurate Tea tree oil Aloe vera |

| | | |
|---------------------------------|-----------------|--|
| Swimmer's Ear Astringent | (Vet Solutions) | SD-alcool 40 Eau déminéralisée Butylene glycol Carbomer Chloroxylenol AMP Parfum |
| Hexadene® flush | (Virbac) | Propylene glycol Chlorhexidine gluconate Triclosan Parfum |

Source : (Nuttal et Cole, 2004)

On peut retrouver les mêmes nettoyeurs auriculaires dans différents pays. Parfois, la composition de certains nettoyeurs, commercialisés par deux laboratoires différents, est très proche et seule une molécule varie. Les tableaux 11 et 12 indiquent que le nombre de molécules utilisées est très variable selon les produits, certains en contiennent trois, d'autres plus de dix. Nous étudierons les molécules des différents nettoyeurs présents sur les marchés français, britannique et américain afin d'en connaître les propriétés.

3. Principes actifs et excipients :

Les excipients (de *excipere* ; recevoir) sont définis par la Pharmacopée comme tout composant, autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil bio-pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

Le principe actif (ou substance active) est défini dans la pharmacopée comme tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques.

Dans le cadre de l'étude des nettoyeurs auriculaires, il est parfois difficile de faire la différence entre ces deux types de substances. Les nettoyeurs auriculaires ne sont pas des médicaments et les molécules actives des nettoyeurs auriculaires, comme l'acide acétique par exemple, sont des molécules qui pourraient être considérées comme des excipients dans les

médicaments. La plupart des molécules citées dans ce travail, à la fois dans le texte et dans les tableaux, sont détaillées dans des monographies reportées en annexe.

Certaines molécules sont issues de plantes médicinales couramment utilisées en médecine humaine. La phytothérapie, étymologiquement le traitement par les plantes, est une méthode thérapeutique qui utilise l'action des plantes médicinales. On peut distinguer deux types de phytothérapie. La première est une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est une médecine parallèle du fait de l'absence d'étude clinique. La deuxième est basée sur les avancées scientifiques qui recherchent des extraits actifs des plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, la circulation des phytomédicaments est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les huiles essentielles sont aussi très utilisées dans les nettoyants auriculaires. Elles sont synonymes d'essences. Elles représentent un ensemble de substances odorantes volatiles présentes dans le végétal, ce qui les oppose aux huiles fixes (huile d'olive, *etc...*). Elles possèdent des propriétés pharmaceutiques qui sont utilisées depuis l'Antiquité. Ce sont des liquides incolores en général, solubles dans l'alcool et l'éther et insolubles dans l'eau.

a) Solvants :

(1) Définition :

Généralement, un solvant est une substance qui sert à dissoudre une autre substance. Un solvant est un composé liquide volatil, capable de se charger d'autres substances en ne formant qu'une seule phase liquide. Ce composé est capable de restituer, par simple évaporation, ces substances inaltérées et ramenées à un état physique désiré. Le solvant permet de transporter, d'appliquer, de nettoyer ou de séparer, et à ce titre, il est d'une importance essentielle dans de nombreuses industries. Les solvants sont divisés en trois familles : les solvants oxygénés, les solvants hydrocarbonés, et les solvants halogénés chlorés.

(2) Utilisation :

De nombreuses formulations complexes sont utilisées pour irriguer le conduit auriculaire, mais de l'eau tiède, ou une solution salée isotonique (NaCl 0,9%) peuvent être employées (Chester, 1988). Ces solutions sont utilisées dans le nettoyage courant des oreilles. Leur pouvoir céruminolytique est faible, et leur propriété antiseptique nulle. C'est l'action mécanique de l'irrigation qui permet le nettoyage du conduit auriculaire. L'eau (fiche page 178) et ses dérivés électrolytiques sont très utilisés comme solvants. L'eau est un composé chimique simple mais avec des propriétés complexes à cause de sa polarisation. C'est un liquide pur, transparent, incolore et inodore. L'eau peut avoir différentes qualités : elle peut être purifiée, elle est alors soit déminéralisée, soit distillée, ou alors utilisée pour des injections, elle est alors stérilisée. Les dérivés de l'eau les plus utilisés pour le nettoyage de l'oreille du chien sont le chlorure de sodium 0,9% et le Ringer lactate, deux solutions isotoniques. Certains ingrédients ne sont pas solubles dans les solutions aqueuses. C'est pourquoi, en milieu industriel, on trouve des solvants dits organiques, c'est à dire ceux qui contiennent au moins un atome de carbone. Ils sont utilisés de manière très fréquente et ubiquitaire, ils permettent la dispersion moléculaire des substances non hydrosolubles sans s'altérer chimiquement ou modifier la substance dissoute.

(3) Exemples de solvants :

Les solvants organiques sont les alcools, comme l'alcool benzylique (fiche page 142) et isopropylique (fiche page 217), les hydrocarbures aromatiques, comme le xylène (fiche page 228), les huiles fixes (huile d'olive etc...), les glycols (fiches pages 216, 210, 160), les paraffines (fiche page 183). Les co-solvants sont des solvants organiques miscibles dans l'eau utilisés pour augmenter la solubilité d'ingrédients peu soluble. Ils incluent l'éthanol (fiche page 180), la glycérine (fiche page 181), les macrogols (fiche page 198), le propylène glycol (fiche page 216) et l'isopropyl myristate (fiche page 195).

(4) Toxicité

L'eau et les dérivés électrolytiques (Ringer, NaCl 0,9%) ne sont pas irritants et sont sans danger en cas de rupture de la membrane tympanique. Ils sont d'ailleurs utilisés pour diluer ou éliminer des principes actifs toxiques administrés dans une oreille dont le tympan est perforé.

Les solvants organiques sont souvent toxiques. Leur toxicité peut survenir lors d'inhalation, d'ingestion, ou d'absorption par la peau. Ces solvants peuvent être irritants pour la peau et les muqueuses et affectent souvent le système nerveux central. Ils peuvent sensibiliser le myocarde aux catécholamines et provoquer des arythmies. Une exposition chronique à ces composés peut engendrer une neurotoxicité centrale et périphérique, une toxicité rénale et hépatique. La plupart des solvants organiques sont beaucoup trop irritants pour la peau et les muqueuses, et leur toxicité les a rendus inutilisables en dermatologie humaine (Martindale, 2007).

b) Agents céruminolytiques :

(1) Définition

Les agents céruminolytiques sont couramment utilisés dans les nettoyants auriculaires pour dissoudre le cérumen. Il existe deux types de céruminolytiques : les céruminolytiques au sens strict, qui rompent l'intégrité du cérumen en lysant l'agglomérat de squames, et les simples lubrifiants qui ont une action limitée au ramollissement et à l'évacuation du cérumen. Un céruminolytique est censé rompre la liaison entre les cornéocytes, et ainsi ramollir, liquéfier, et/ou dissoudre le cérumen. Il fragilise la membrane des cornéocytes et permet, grâce à un gradient osmotique, le passage de l'eau et la fragmentation de ces cellules. Le but des céruminolytiques est aussi de rompre les adhérences entre le bouchon et la paroi du canal (Hawke, 2002).

Il existe deux types de solutions céruminolytiques : les solutions aqueuses et les solutions huileuses. Les solutions aqueuses peuvent être préférées aux solutions huileuses pour deux raisons. D'abord, les solutions aqueuses sont évacuées plus facilement du conduit et permettent donc un nettoyage et un séchage plus rapide. Deuxièmement, les solutions huileuses forment un film occlusif et, si elles ne sont pas bien évacuées, favorisent le

développement des bactéries. Certaines solutions huileuses ont une action lubrifiante favorable à l'évacuation des bouchons de cérumen, ce qui peut être tout aussi utile qu'une dissolution du cérumen. Cependant, les bouchons, ou céruminolithes sont assez rares chez le chien contrairement à l'Homme.

La dissolution du cérumen dans l'espèce humaine est optimale si la solution est alcaline et hypo-osmolaire. Les protéines à la surface des squames sont dissoutes à pH alcalin en se liant aux ions hydroxydes libres. La perte de ces protéines de surface réduit l'intégrité des membranes cellulaires et provoque une rentrée d'eau brutale responsable de la fragmentation (Harvey *et al.*, 2002).

(2) Utilisation :

Ils sont utilisés le plus souvent pour nettoyer des oreilles cireuses ou très sales et sont relativement sûrs pour une utilisation à domicile par le propriétaire si le tympan du chien est intact (Nuttal et Cole, 2004). Ils sont aussi employés pour dissoudre des débris compactés ou secs, avant une irrigation par exemple, ou avant toute autre technique de nettoyage nécessitant la sédation ou l'anesthésie de l'animal. Leur efficacité sur des oreilles purulentes reste discutable (Nuttal et Cole, 2004).

(3) Exemples d'agents céruminolytiques :

Le docusate sodique (fiche page 177), le bicarbonate de sodium (fiche page 184), l'eau oxygénée (fiche page 203), et le peroxyde d'urée (fiche page 204) sont des produits céruminolytiques utilisés couramment en médecine humaine (Malard *et al.*, 2005). Une étude menée dans l'espèce humaine a montré que le docusate sodique, administré 15 minutes avant l'irrigation du canal était le plus efficace des céruminolytiques pour une visite unique. Le peroxyde d'hydrogène urée (fiche page 204) serait le moins efficace (Lopez, 2002). Le polysorbate 80 (fiche page 211), le laurylsulfate de sodium (fiche page 221) et le xylène (fiche page 228) sont aussi des molécules avec des propriétés céruminolytiques. De nombreux excipients comme la glycérine (fiche page 181), le propylène glycol (fiche page 216), et les paraffines (fiche page 183) sont utilisés pour ramollir le cérumen.

Le faible nombre d'études *in vitro et in vivo* en médecine vétérinaire et humaine ne permet pas actuellement de confirmer que l'ensemble des molécules citées ci-dessus ont une action céruminolytiques plus efficace que la simple irrigation du conduit avec de l'eau.

(4) Toxicité :

L'étude menée par Mansfield *et al.* (1997) porte sur l'effet de quatre solutions céruminolytiques sur l'oreille moyenne de 38 cochons d'Inde et 24 chiens. Chaque produit a été injecté à travers le tympan de 4 groupes de chaque espèce animale. Des lots témoins ont reçu des injections de solutions de chlorure de sodium isotoniques stériles. Les auteurs ont ainsi pu démontrer que trois solutions sur les quatre étudiées provoquaient une inflammation de l'oreille moyenne et/ou une perte partielle ou totale de la fonction cochléaire (surdité) sans pour autant déterminer quelle molécule précisément était responsable de ces effets. Un groupe d'étude (Boyanowski *et al.*, 1998) a cependant fait remarquer que les méthodes employées dans cette étude étaient différentes des conditions réelles d'applications et qu'elle ne pouvait en aucun cas informer objectivement le praticien. En effet, l'injection intra-tympanique d'un produit ne serait pas un bon outil de comparaison avec un tympan perforé. Ainsi, l'absence de drainage pourrait être responsable de l'inflammation et des lésions au niveau de l'oreille moyenne et interne. Selon eux, dans des conditions réelles de rupture du tympan, le drainage des solutions se fait plus facilement, et les solutions ne forment pas un corps étranger persistant dans l'oreille moyenne.

Il semble utile d'évaluer l'intégrité du tympan avant et après l'application d'un produit céruminolytique dans l'oreille d'un chien. Avant, pour éviter l'application du produit céruminolytique en cas de rupture du tympan. Après, si le cérumen empêche une visualisation complète avant l'application du produit et qu'on découvre la perforation du tympan *a posteriori*. Un rinçage avec une solution saline isotonique permettra d'évacuer ou de diluer la solution céruminolytique.

c) Agents émoullissants et hydratants :

(1) Définition :

Les émoullissants et hydratants sont utilisés de manière générale pour améliorer l'état de peau sèche et maintenir la douceur de la peau. Le terme hydratant est souvent confondu avec celui d'émoullissant. Un hydratant est une substance qui est capable de fixer l'eau aux cornéocytes, alors qu'un émoullissant amollit et adoucit la couche cornée.

(2) Utilisation :

Les émoullients sont très utilisés pour solubiliser les substances insolubles dans l'eau (Wilcke, 1988) La sécheresse cutanée est souvent associée à une altération de la fonction barrière. C'est pourquoi chez l'Homme, on la retrouve notamment dans la dermatite atopique, le psoriasis, les ichtyoses, ou encore la dermatite de contact. Les agents hydratants et émoullients sont donc utilisés dans le traitement de différents désordres de la barrière cutanée.

(3) Exemples d'agents émoullients :

Xhaufnaire-Uhoda *et al.* (2006) expliquent que pour augmenter la fixation de l'eau par la couche cornée, on utilise des substances hygroscopiques et hydrophiles qui permettent la captation de l'eau lors de sa fuite trans-épidermique et à partir de l'humidité atmosphérique. Ces molécules doivent donc être capables de se fixer à la couche cornée ou d'y pénétrer. Les plus classiques sont le glycérol (fiche page 181), l'urée (fiche page 227), divers acides aminés, les mélanges d'hexoses et de pentoses, l'acide lactique (fiche page 147). Afin de retenir l'eau, on utilise des filmogènes hydrophiles qui forment un réseau hydraté en surface permettant de réguler la perte insensible d'eau (PIE). Les plus fréquemment utilisés sont le collagène, l'acide hyaluronique, et l'élastine. Les agents filmogènes lipophiles ou hydrophobes permettent également d'obtenir un effet occlusif qui diminue la PIE. Les hydrocarbures, comme la vaseline (fiche page 206) ou la paraffine (fiche page 183), ou encore les cires végétales ou animales, les huiles, les silicones sont fréquemment utilisés sur la peau. Les correcteurs du ciment lipidique intercornéocytaire comme les céramides, les phospholipides, l'acide linoléique (fiche page 148) et linoléinique (fiche page 149) permettent également de retenir l'eau. Les formulations hydratantes, en dehors des substances actives, contiennent également des composants comme les émulsionnants, antioxydants, ou encore conservateurs, qui peuvent influencer l'effet plus ou moins hydratant d'un produit. En effet, un excipient peut altérer la barrière cutanée, ou encore avoir un effet réparateur sur cette structure. A titre d'exemple, une formulation contenant en majorité des céramides améliore la dermatite atopique et diminue la PIE.

Certaines plantes possèdent aussi des propriétés émoullientes (tableau 13).

Tableau 13 : Principales plantes médicinales avec des propriétés émoullientes:

| Nom | Partie de la plante | Catégorie | Remarques * |
|--|-------------------------|--|---|
| Panama <i>Quillaja saponaria Molina</i> | Bois | Adoucissant Anti-prurigineux | |
| Aloes des Barbades <i>Aloe vera (L.) Burm. F.</i> <i>Aloe barbadensis Mill.</i> | Feuilles Extraits de | Hydratant Adoucissant Anti-prurigineux | |
| Souci <i>Calendula officinalis L.</i> | Fleurs | Cicatrisant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Matricaire camomille <i>Matricaria chamomilla L.</i> | Fleurs | Adoucissant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Origan <i>Origanum vulgare L.</i> | Feuilles | Adoucissant Anti-prurigineux Antiseptique Cicatrisant | |
| Consoude <i>Symphytum officinalis L.</i> | Racine | Cicatrisant Anti-inflammatoire | |
| Fenouil <i>Foeniculum vulgare</i> <i>Mill.ssp. vulgare</i> | Fruit | Lotion calmante Bactériostatique | |
| Marron d'inde <i>Aesculus hippocastanum L.</i> | Graines | Astringent | Utilisé en association avec l'Hamamélis dans le traitement de la séborrhée. |

Source : (Anton et al., 2006), (Bolzinger, 2006), (Martini, 2003) :

*Le mécanisme d'action a été mis quand il est connu.

D'autres composés, comme les dérivés algosiques (dérivés des algues,) et les lécithines ont des propriétés émoullientes. Les pectines sont reconnues pour leurs propriétés adoucissantes.

d) Agents surfactants :

(1) Définition :

Les surfactants réduisent l'interface entre deux phases non miscibles. Les molécules surfactantes contiennent deux régions, l'une hydrophile, l'autre hydrophobe. Les surfactants se classent en deux genres : les surfactants non-ioniques, qui ne portent pas de charges, ni d'ions, et les surfactants anioniques ou cationiques qui sont beaucoup plus irritants et peu

utilisés en dermatologie (Martindale, 2007). Les surfactants non ioniques sont intéressants car ils permettent de former une émulsion entre deux phases non miscibles, comme le cérumen, de nature lipidique et la solution nettoyante de nature hydrophile (Martindale, 2007).

(2) Utilisation :

Les surfactants non ioniques sont aussi utilisés comme émoullissants, solvants et agents mouillants. Leur classification se fait selon leur balance hydrophile-lipophile (HBL). Les surfactants lipophiles ont une HBL basse alors que les surfactants hydrophiles ont une HBL haute. Les surfactants lipophiles sont des agents anti-moussants, des émulsifiants « eau dans huile », et des agents mouillants. Les surfactants lipophiles sont des émulsifiants « huile dans eau » et sont des agents solubilisants (Martindale, 2007).

Ils sont efficaces à la fois sur le cérumen et sur les débris purulents. Les surfactants agissent en formant une émulsion avec les débris, ils morcellent ces derniers et les conservent en suspension. Cependant certains détergents peuvent être irritants, surtout au niveau de la muqueuse de l'oreille interne et sont donc déconseillés lors de rupture du tympan (Nuttal et Cole, 2004).

(3) Exemples d'agents surfactants:

Les molécules surfactantes utilisées actuellement dans les nettoyants auriculaires sont le borax (fiche page 159), le docusate sodique, surfactant anionique aussi utilisé comme céruminolytique (fiche page 177), le polysorbate 80 (fiche page 211), surfactant non ionique et donc moins irritant, et le laurylsulphate de sodium (fiche page 221).

Certaines molécules, qui n'appartiennent pas à la liste des ingrédients des nettoyants auriculaires commercialisés en France, sont de très bons agents surfactants (Martindale, 2007). Le diacétate de propylène glycol est un très bon agent émulsifiant et/ou solubilisant, ainsi que solvant. Il appartient au groupe des esters de glycol qui sont plutôt hydrophobes. Le tyloxapol (fiche page 226) appartient au groupe des poloxamères (fiche page 209) qui sont des solubilisants utilisés dans les émulsions « L/H », et comme agent mouillant dans de nombreuses préparations parentérales. Le poloxamère 184 est d'ailleurs utilisé dans un des nettoyants auriculaires du laboratoire Sogeval. Le lauromacrogol 400 (fiche page 198) appartient au groupe des éthers de macrogol qui sont très stables vis-à-vis des substances acides et alcalines. Les éthers de macrogols sont souvent utilisés comme agents mouillants,

solubilisants et forment de très bonnes émulsions « L/H ». Les saponides, qui sont des tensio-actifs naturels, favorisent le contact des produits avec la peau. Ils débarrassent de l'excès de sébum, mais leur détergence est modérée.

e) **Agents moussants :**

(1) **Définition :**

Les agents moussants libèrent de l'oxygène *in situ*.

(2) **Utilisation :**

Les agents moussants aident à disperser les débris et aèrent le conduit auditif (Nuttal et Cole, 2004).

(3) **Exemples d'agents moussants :**

Le peroxyde d'hydrogène urée (fiche page 204) libère de l'oxygène *in situ*, comme le peroxyde d'hydrogène (fiche page 203). Ces molécules sont notamment utilisées comme céruminolytiques, mais leur action moussante peut aussi être utile pour évacuer le pus..

Le lierre est la seule plante utilisée pour son action moussante en médecine humaine. On utilise les feuilles et le bois de la plante.

(4) **Toxicité :**

L'action moussante peut être anxiogène chez quelques animaux (Nuttal et Cole, 2004).

f) **Agents asséchants :**

(1) **Définition**

Les agents assèchent la surface du conduit auditif afin de prévenir le phénomène de macération pouvant favoriser la prolifération bactérienne.

(2) **Utilisation :**

Les agents asséchants sont souvent combinés avec des agents céruminolytiques et surfactants au sein de produits nettoyants/séchants, mais ils peuvent aussi être employés séparément après le nettoyage de l'oreille ou après la baignade de chiens comme moyen

préventif. En effet, l'utilisation de bouchons auriculaires pour la baignade est déconseillée chez le chien. Ils sont susceptibles de provoquer une irritation, une macération, ou même de rester bloqués au sein du conduit auditif (Nuttal et Cole, 2004), (Mansfield, 1988).

(3) Exemple d'agents asséchants :

De nombreuses molécules ont des propriétés asséchantes, notamment des antiseptiques comme la chlorhexidine (fiche page 163), l'acide acétique (fiche page 138), l'acide borique (fiche page 143), la N-chlorotaurine (fiche page 196). Les autres molécules astringentes utilisées dans les nettoyants auriculaires actuels sont l'allantoïne (fiche page 156), le borax (fiche page 159), la calamine (fiche page 201) et l'acide trichloroacétique (fiche page 154).

Quelques plantes médicinales ont une activité astringente (tableau 14).

Tableau 14 : Principales plantes médicinales avec une activité astringente:

| Nom | Partie de la plante | Catégorie | Remarques * |
|--|---------------------|---|--|
| Aigremoine <i>Agrimonia eupatoria</i> L. | Herbe | Astringent Anti-inflammatoire | |
| Myrte <i>Myrtus communis</i> L. | Extrait de feuilles | Astringent Désincrustant Antiseptique | |
| Marron d'inde <i>Aesculus hippocastanum</i> L. | Graines | Astringent | Utilisé en association avec l'hammamélis dans le traitement de la séborrhée. |
| Piloselle <i>Hieracium pilosella</i> L. | Plante | Bactériostatique Astringent Anti-oedémateux | |

Source : (Anton et al., 2006), (Bolzinger, 2006), (Martini, 2003) :

*Le mécanisme d'action a été mis quand il est connu.

g) Agents antiseptiques :

(1) Définition :

Les antiseptiques utilisés sont les mêmes que ceux employés pour traiter ou pour prévenir l'infection superficielle de la peau. Leur rôle est de nettoyer, d'enlever les exsudats (ex : le pus), et/ou d'éviter une contamination microbienne.

Les principaux agents antiseptiques sont l'éthanol et ses dérivés, les composés iodés, la chlorhexidine, les détergents cationiques, et les polyols.

(2) Utilisation :

Les molécules antiseptiques sont fréquemment incorporées dans les nettoyants auriculaires afin de ralentir la prolifération bactérienne (Nuttal et Cole, 2004). Les antiseptiques peuvent être utilisés en goutte ou surtout en rinçage. Dans ce dernier cas ils seront dilués dans l'eau et instillés tièdes sous pression relativement forte. Ceci permet d'évacuer les débris et d'améliorer l'action directe de l'antiseptique (Bourdeau, 1990). Le vétérinaire pourrait choisir d'utiliser des solutions antiseptiques pour traiter une otite qui selon lui, ne justifierait pas l'emploi d'un traitement antibiotique. De plus ces spécialités antibiotiques vétérinaires contiennent généralement d'autres molécules (corticostéroïdes, antifongiques etc..).

(3) Exemple d'agents antiseptiques :

De nombreuses molécules ont des propriétés antiseptiques reconnues. L'acide acétique (fiche page 138), l'acide azélaïque (fiche page 139), l'acide borique (fiche page 143), l'acide salicylique (fiche page 152) l'acétate d'aluminium (fiche page 173), les alcools, la chlorhexidine (fiche page 163), le chlorothymol (fiche page 164), le chlorure de benzalkonium et de methylrosanilinium (fiche page 166 et 167), la dipyrithione (fiche page 175), l'EDTA (fiche page 145), l'hexamidine (fiche page 146), l'ichthammol (fiche page 188), la N-chlorotaurine (fiche page 196), le parachlorometaxylénol (fiche page 165), le phenoxyethanol (fiche page 207), la povidone-iodine (fiche page 213), le triclosan (fiche page 224), les peroxydes, le propylène glycol (fiche page 216), le laurilsulfate sodique (fiche page 221), l'huile de l'arbre à thé (fiche page 194) et le thymol (fiche page 223) sont l'ensemble des molécules retrouvées dans les nettoyants auriculaires actuels.

Certaines plantes utilisées en nature ou sous forme d'huiles essentielles ont également des propriétés antiseptiques supposées ou réelles (tableau 15).

Tableau 15 : Principales plantes médicinales avec des propriétés antiseptiques :

| Nom | Partie de la plante | Catégorie | Remarques * |
|---|---|--|---|
| Arnica <i>Arnica montana</i> L. | Fleurs | Antiseptique Anti-séborrhéique Anti-acnéique | Propriétés antiseptiques dues au thymol et aux polyines |
| Souci <i>Calendula officinalis</i> L. | Fleurs | Cicatrisant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Matricaire camomille <i>Matricaria chamomilla</i> L. | Fleurs | Adoucissant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Origan <i>Origanum vulgare</i> L. | Feuilles Huile essentielle | Adoucissant Anti-prurigineux Antiseptique Cicatrisant | |
| Sarriette <i>Satureja montana</i> L. | Feuilles | Antiseptique | |
| Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | Feuilles | Antiseptique | |
| Lavande <i>Lavandula angustifolia</i> Mill | Plante Huile essentielle | Antiseptique Cicatrisante | |
| Thym <i>Thymus vulgaris</i> L. | Feuilles Huile essentielle | Antiseptique Conservateur | Thymol a un rôle antiseptique Actif contre <i>Candida albicans</i> , <i>Staph aureus</i> , <i>E coli</i> . |
| Eucalyptus <i>Eucalyptus globulus</i> Labill. | Feuilles Huile essentielle | Antiseptique Promoteur d'absorption Conservateur | Actif contre <i>Bacillus cereus</i> , <i>Penicillium cyclopium</i> et <i>Aspergillus aegyptiacus</i> |
| Myrte <i>Myrtus communis</i> L. | Extrait de feuilles Huile essentielle | Astringent Désincrustant Antiseptique | |
| Giroflier <i>Eugenia caryophyllus</i> L. Merr. Et I.M. Perry | Bouton floral (Clou de girofle) Huile essentielle de clou de girofle | Anesthésique local Anti-inflammatoire Bactéricide | Inhibe la conduction nerveuse et la synthèse de prostaglandines |
| Fenouil <i>Foeniculum vulgare</i> L. | Fruit | Lotion calmante Bactériostatique | |
| Piloselle <i>Hieracium pilosella</i> L. | Plante | Bactériostatique Astringent Anti-oedémateux | |
| Hamamélis <i>Hamamelis virginiana</i> L. | Plante | Décongestionnant Calmant Anti-bactérien | |

| | | | |
|--|-------------------|--|--|
| Lierre <i>Hedera helix L.</i> | Feuilles et bois | Décongestionnant Moussant Anti-bactérien | L'alpha-hédérine possède une activité antibiotique L'hédéragénine est un puissant fongicide |
| Basilic <i>Ocimum basilicum L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Bigaradier <i>Citrus aurantium L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Cajeput <i>Melaleuca cajuputi</i> Powell | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Cannelle <i>Cinnamomum verum J.</i> Presl. | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Géranium <i>Geranium cantabrigiense</i> L. | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Estragon <i>Artemisia dracunculus L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Niaouli <i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav. S.T.Blake | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Arbre à thé <i>Melaleuca alternifolia</i> Maiden & Betche Cheel | Huile essentielle | Anti-bactérien | Fiche page 194 |
| Pin sylvestre <i>Pinus sylvestris L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Sarriette <i>Satureja montana L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |
| Serpolet <i>Thymus serpyllum L.</i> | Huile essentielle | Anti-bactérien | |

Source : (Anton et al., 2006), (Bolzinger, 2006), (Martini, 2003) :

Les huiles essentielles sont sensibles aux phénomènes d'oxydation. L'incorporation d'autres molécules chimiques de synthèse avec ces huiles pourrait annuler leur action. Ce ne sont pas uniquement des lipides contrairement aux huiles fixes, ce qui rend la sensibilisation du patient aux huiles essentielles possible. Le risque d'allergie aux huiles essentielles n'est donc pas négligeable.

Les polyols pluroniques sont des composés synthétiques, qui ne sont, ni des composés ioniques, ni des détergents antiseptiques. Pour le moment, aucun nettoyant auriculaire n'en contient. Ils ont une action mouillante importante, et sont de très bons solvants pour des composés comme l'iode et la chlorhexidine. Ces agents ne sont pas des antiseptiques, mais favorisent la dispersion de la matière organique et agissent donc en synergie avec les vrais antiseptiques. Le taux d'infection lors de l'utilisation de ce type de molécules est équivalent à celui des solutés salés. Ils n'ont pas d'effets secondaires sur les tissus adjacents et sont parfois

préférés aux scrubs de povidone iodine, plus connus. L'utilisation se fait en scrub, jusqu'à ce que la solution devienne très visqueuse (Amber, Swain, 1984).

(4) Toxicité :

Il convient d'évaluer l'intégrité du tympan avant l'instillation d'antiseptiques. Il convient, en cas de doute, de réaliser plusieurs rinçages à l'eau saline préalablement (Bourdeau, 1990). Les solutions antiseptiques qui relarguent du chlore sont irritantes et retardent la cicatrisation des plaies. Les iodophores, la cétrimide, le sodium de tosylchloramide, le peroxyde d'hydrogène et les solutions d'hypochlorite de sodium sont toutes reportées comme cytotoxiques sur les modèles animaux.

a) Antifongiques :

(1) Définition :

Les antifongiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre les mycoses et candidoses, infections dues à des champignons microscopiques. Dans le cas des otites externes, l'agent fongique principal est la levure *Malassezia pachydermatis*.

(2) Exemple d'antifongiques :

Plusieurs molécules ont des propriétés antifongiques, notamment vis-à-vis des levures du genre *Malassezia*. Les acides benzoïque (fiche page 140) et salicylique (fiche page 152) sont des kératolytiques qui ont aussi une action antifongique. Les acides gras linoléique (fiche page 148) et oléique (fiche page 151) inhiberaient la croissance de *Malassezia*. Enfin, le chlorure de méthylrosanilinium (fiche page 167), le chlorothymol (fiche page 164) et le gluconate de zinc (fiche page 158) sont trois molécules avec des propriétés antifongiques.

Certaines huiles essentielles ont aussi des propriétés antifongiques (tableau 16).

Tableau 16: Huiles essentielles possédant des propriétés antifongiques:

| Propriétés | Plantes |
|--------------|--|
| Antifongique | Fenouil (<i>Foeniculum vulgare</i> L.) Hélichryse (<i>Helychrysum italicum</i> Roth, G. Don) Niaouli (<i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav., S.T. Blake) Pin (<i>Pinus sylvestris</i> L.) Pistacia (<i>Pistacia vera</i> L.) Sauge officinale (<i>Salvia officinalis</i> L.) Thym (<i>Thymus vulgaris</i> L.) |

Source : (Anton et al, 2006)

De nombreuses huiles essentielles ont des propriétés anti-fongiques. La plante utilisée couramment comme anti-fongique est le lierre. Ce sont ses feuilles et son bois qui sont utilisés dans les lotions.

b) Agents anesthésiques :

(1) Définition :

Les anesthésiques locaux produisent une diminution réversible de la sensation en empêchant ou diminuant la conduction nerveuse au niveau du site d'application. Ils diminuent la perméabilité de la membrane des cellules nerveuses pour les ions sodium et ont ainsi un effet stabilisateur des membranes (Martindale, 2007). La pénétration des anesthésiques à travers la peau saine est difficile contrairement aux muqueuses. Les anesthésiques locaux peuvent être utiles pour diminuer le prurit mais sont cependant peu efficaces en général (Martindale, 2007). Leur action est uniquement superficielle et leur efficacité est douteuse (Jacobson, 2002).

(2) Utilisation :

Les anesthésiques locaux sont utilisés pour diminuer la douleur et le prurit engendrés par l'otite. Leur vitesse et durée d'action dépend notamment de leur liposolubilité. Plus la molécule est liposoluble, plus elle pénètre rapidement la peau pour atteindre les cellules nerveuses.

Les anesthésiques locaux sont parfois accompagnés d'alpha-agonistes comme la phényléphrine (fiche page 208) ou l'éphédrine (fiche page 179) qui, par leur action vasoconstrictrice, prolongent la durée de l'anesthésie locale.

(3) Exemples d'agents anesthésiques :

Dans le cas où une anesthésie générale n'est pas envisageable, ou n'est pas vraiment nécessaire, mais que la douleur auriculaire est intense, l'application de quelques gouttes d'anesthésique local comme de la lidocaïne (fiche page 192) 2-4% ou une solution ophtalmique à 0,5% d'hydrochloride de proparacaïne (fiche page 218) permet un nettoyage plus aisé du conduit (Chester, 1988). La tétracaïne (fiche page 222) a le potentiel anesthésique le plus élevé. Viennent ensuite la bupivacaïne et la ropivacaïne, l'étidocaïne, puis la chloroprocaïne, la lidocaïne, la mepivacaïne, la prilocaïne (fiche pages 214, 215) qui ont un potentiel anesthésique équivalent, et la procaïne avec le potentiel anesthésique le moins bon. En anesthésie de surface, les molécules les plus utilisées sont la lidocaïne (fiches pages 192, 193), la prilocaïne et la tétracaïne. La lidocaïne et la prilocaïne sont souvent associées (Martindale, 2007). Ces agents sont présents dans certaines formulations pour l'espèce humaine comme Otoralgyl compte gouttes® et ne présentent un intérêt qu'en cas d'otalgie barométrique due à un changement de pression au niveau du tympan : baignade en piscine, changement d'altitude (Louisin, 1995).

Certaines molécules, comme le lauromacrogol 400 (fiche page 198) et l'alcool benzylique (fiche page 142) ont une activité anesthésique en plus de leur activité principale. Le clou de girofle (*Syzygium aromaticum*) est une des seules plantes courantes utilisée pour son action anesthésique (tableau 15).

(4) Toxicité :

Il faut éviter d'appliquer des anesthésiques locaux à des animaux qui ont déjà fait des réactions d'hypersensibilité à ces produits. Du fait du risque d'effet systémique, il est déconseillé d'appliquer un anesthésique local sur une peau inflammée ou infectée. Par ailleurs l'application répétée pendant une longue durée de produits anesthésiques locaux est fortement déconseillée car ces molécules peuvent sensibiliser les individus et les rendre allergiques. En cas d'application dans l'oreille il est recommandé d'évaluer l'intégrité du tympan afin d'éviter toute instillation dans l'oreille moyenne. Certains types d'anesthésiques locaux, notamment la famille des esters (tétracaïne, procaïne) peut provoquer des hypersensibilités de type I, sûrement à cause du métabolisme de l'acide para-aminobenzoïque (PABA). Il a aussi été

parfois observé des allergies avec la famille des amides dont font partie la lidocaïne et la prilocaïne (Martindale, 2007).

Des symptômes comme des vertiges, des nausées, un nystagmus ont été observés dans l'espèce humaine, après instillation d'un anesthésique local dans l'oreille externe ou moyenne. Ces symptômes pourraient être dus à la pénétration de l'anesthésique local dans l'oreille interne. Les pertes d'audition bilatérales n'ont été reportées que dans des cas d'anesthésie de la moelle épinière (Martindale, 2007).

Un phénomène de méthémoglobinisation a aussi été décrit lors de l'utilisation répétée, aussi bien en injectables qu'en topiques, d'anesthésiques locaux comme la tétracaïne, la benzocaïne, la lidocaïne, mais surtout la prilocaïne. Concernant ce dernier anesthésique, la dose de 8mg/kg suffit à déclencher ces symptômes. Les enfants seraient plus sensibles à ce phénomène que les adultes (Martindale, 2007).

La présence d'anesthésiques locaux peut retarder la cicatrisation d'une plaie dans les premiers stades d'évolution (Martindale, 2007).

c) **Anti-prurigineux et anti-inflammatoires:**

(1) Définition :

L'otite est par définition une inflammation de l'oreille. Elle se caractérise par de la rougeur, de la douleur, de l'œdème et de la chaleur. Le prurit est synonyme de démangeaison. Il est commun à de nombreuses dermatoses, et sa physiopathologie est mal connue. Les otites sont généralement associées chez le chien à un prurit marqué qui peut aggraver l'inflammation préexistante.

(2) Exemples d'agents anti-prurigineux et anti-inflammatoires:

Certaines molécules sont très utilisées en application topique pour diminuer la sensation de prurit (Martindale, 2007). Les émoullients comme la calamine (fiche page 201) ou le crotamiton (fiche page 171), ont une efficacité controversée. Les phénols et le menthol (fiche page 176) provoquent une sensation de froid et d'analgésie.

La capsaïcine, qui provoque une sensation de brûlure et qui doit être associée à des molécules anesthésiantes. Les anesthésiques locaux et les anti-histaminiques, dont l'efficacité

locale semble minime peuvent engendrer des réactions d'hypersensibilité. Ils sont donc peu utilisés pour diminuer le prurit. Le lauromacrogol 400 (fiche page 198) a un effet anti-prurigineux, tout comme la capsaïcine (fiche page 162). Cette dernière provoque une sensation de brûlure qui précède l'activité anti-prurigineuse. Elle est donc souvent associée à un anesthésique local.

Certaines plantes possèdent des propriétés anti-prurigineuse et anti-inflammatoire (tableau 17).

Tableau 17: Plantes et huiles essentielles possédant des propriétés anti-inflammatoires:

| Nom | Partie de la plante | Catégorie | Commentaires * |
|---|-----------------------------|--|--|
| Aigremoine <i>Agrimonia eupatoria L.</i> | Herbe | Astringent Anti-inflammatoire | |
| Panama <i>Quillaja saponaria Molina</i> | Bois | Adoucissant Anti-prurigineux | |
| Aloes des Barbades <i>Aloe vera L.</i> <i>Aloe barbadensis Mill.</i> | Feuilles Extraits de | Hydratant Adoucissant Anti-prurigineux | |
| Bleuet <i>Centaurea cyanus L.</i> | Fleurs | Anti-inflammatoire | Association au plantain et à la camomille possible |
| Souci <i>Calendula officinalis L.</i> | Fleurs | Cicatrisant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Matricaire camomille <i>Matricaria chamomilla L.</i> | Fleurs Huile essentielle | Adoucissant Anti-inflammatoire Antiseptique | |
| Bardane <i>Arctium lappa L.</i> | Racine | Antiprurigineux traitement anti-séborrhéique | |
| Origan <i>Origanum vulgare L.</i> | Feuilles | Adoucissant Anti-prurigineux Antiseptique Cicatrisant | |
| Capucine <i>Tropeolum majus L.</i> | Fleurs | Antiprurigineux | |
| Consoude <i>Symphytium officinalis L.</i> | Racine | Cicatrisant Anti-inflammatoire | |
| Cresson <i>Nasturtium officinalis R. Br.</i> | Plante | Complément à l'action d'anti-séborrhéiques | |

| | | | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Giroflier <i>Eugenia caryophyllus</i> L. Merr. Et I.M. Perry | Bouton floral (Clou de girofle) | Anesthésique local Anti-inflammatoire Bactéricide | Inhibe la conduction nerveuse et la synthèse de prostaglandines |
| Fenouil <i>Foeniculum capillaceum</i> Mill. | Fruit Huile essentielle | Bactériostatique Anti-inflammatoire | |
| Frêne <i>Fraxinus excelsior</i> L. | Feuilles | Anti-inflammatoire Analgésique | |
| Harpagophyton <i>Harpagophytum procumbens</i> Burch. | Racine | Anti-inflammatoire Anti-oedémateux | |
| Piloselle <i>Hieracium pilosella</i> L. | Plante | Bactériostatique Astringent Anti-oedémateux | |
| Pourpier <i>Portulaca oleracea</i> L. | Herbe | Anti-prurigineux lors de dermatite atopique Adjuvant des traitements anti-pelliculaires | |
| Ficaire <i>Ficaria ranunculoides</i> L. | Tubercules | Décongestionnant Calmant | |
| Hamamélis <i>Hamamelis virginiana</i> L. | Plante | Décongestionnant Calmant Anti-bactérien | |
| Arbre à thé <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel | Huile essentielle | Anti-bactérien | Fiche page Erreur ! Signet non défini. |
| Lierre <i>Hedera helix</i> L. | Feuilles et bois | Décongestionnant Moussant Anti-bactérien | L'alpha-hédérine possède une activité antibiotique L'hédéragénine est un puissant fongicide |
| Basilic <i>Ocimum basilicum</i> L. | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Thym <i>Thymus vulgaris</i> L. | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Pin <i>Pinus sylvestris</i> L. | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Eucalyptus citronné <i>Eucalyptus citriodora</i> (Hook.) K.D.Hill & L.A.S.Johnson | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Menthe <i>Mentha longifolia</i> L. | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Clou de girofle <i>Eugenia caryophyllus</i> L. Merr. Et I.M. Perry | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Citronnelle de Java <i>Cymbopogon nardus</i> L. Rendle var. <i>nardus</i> | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Guimauve <i>Althaea officinalis</i> L. | | | |

| | | | |
|---|-------------------|--------------------|--|
| Gingembre <i>Zingiber officinale</i> Roscoe | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |
| Cumin des prés <i>Carum carvi</i> L. | Huile essentielle | Anti-inflammatoire | |

Source : (Anton et al., 2006), (Bolzinger, 2006), (Martini, 2003) :

*Le mécanisme d'action a été mis quand il est connu

Les caroténoïdes, notamment le bêta-carotène, issu de certaines plantes, ont des propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires.

4. Autres molécules utilisables en fonction de leur utilisation la plus courante

De nombreuses molécules composent les nettoyants auriculaires pour chiens. Certaines molécules, utilisées en dermatologie courante pourraient cependant être ajoutées à la liste.

a) Anti-acnéiques :

L'acné est la conséquence d'un dérèglement du follicule pilo-sébacé. Les principales modifications observées sont une augmentation de la production de sébum, une kératinisation folliculaire, une inflammation locale et une colonisation du site par *Propionibacterium acnes*. Le traitement vise à réduire la population bactérienne des follicules pilosébacés, réduire l'inflammation, réduire la quantité de sébum produit, et supprimer les cellules qui obstruent les pores de la peau.

Les otites sont, elles aussi, à l'origine d'une hyperproduction de cérumen, d'inflammation et de surinfection bactérienne. Pourquoi ne pas s'intéresser aux molécules employées dans le traitement de l'acné ? Celles-ci sont principalement des kératolytiques et des rétinoïdes. Les rétinoïdes sont des molécules tératogènes pour l'homme. Leur emploi sera donc à risque lors de manipulation du produit par une femme enceinte. Nous les excluons donc de nos choix. Le peroxyde de benzoyle (fiche page 202), l'hexamidine (fiche page 146), l'acide azélaïque (fiche page 139) et l'éthyl lactate (fiche page 190) sont quatre molécules utilisées couramment dans le traitement de l'acné en médecine humaine. Leur étude paraît intéressante dans le cadre du traitement des otites externes chez le chien.

b) Les anti-séborrhéiques :

La séborrhée appartient au groupe des affections de type « eczéma », avec présence de plaques prurigineuses, érythémateuses, généralement squameuses. Ces plaques sont présentes dans les régions du corps où les glandes sébacées sont les plus nombreuses : le cuir chevelu, la face et le cou chez l'Homme. Il n'y a pas d'augmentation de la quantité de sébum produite. La cause de cette maladie est inconnue. On suspecte chez l'Homme une surpopulation de *Malassezia ovalis*, levure commensale en temps normal (Martindale, 2007). Les modifications physiologiques et histologiques rapportées ici se rapprochent un peu de celles observées au niveau de l'épiderme auriculaire interne.

Les excipients utilisés dans le traitement de la séborrhée chez l'Homme sont notamment des kératolytiques comme l'acide salicylique (fiche page 152) ou le goudron. Le goudron a une odeur très forte et est carcinogène. Nous l'excluons donc de nos choix. Le succinate de lithium (fiche page 220) est une molécule couramment utilisée dans le traitement de la séborrhée.

5. Conclusion :

Le marché français du nettoyant auriculaire pour chien présente une gamme variée de nettoyants. Les laboratoires qui les commercialisent leur ont parfois attribué un rôle particulier. Le Cerulytic, par exemple, est indiqué dans les cas d'obstruction du conduit par le cérumen. Les molécules utilisées ont toutes une fonction précise. Certaines, non citées dans les paragraphes précédents, mais présentes dans les fiches, sont des conservateurs. Les autres molécules ont toutes une activité spécifique qui est utile pour la fonction finale du nettoyant auriculaire. Ainsi, incorporer un agent moussant et un anesthésique dans un produit céruminolytique serait, par exemple, un atout pour le produit. L'agent moussant aide à évacuer les débris, l'anesthésique limite la douleur secondaire au nettoyage du conduit. En regardant la composition des nettoyants déjà présents sur le marché, on peut analyser, grâce à leur composition, le type d'action (céruminolytique, antiseptique) recherché par le laboratoire. Quelques nettoyants auriculaires, comme l'Orexidine (tableau 9) contiennent des extraits de plantes (*calendula* et *centella*). Mais la molécule active reste un composé chimique, la chlorhexidine. De plus, comme vu précédemment, les huiles essentielles sont susceptibles

d'induire une sensibilisation de l'individu au produit, et restent des molécules fragiles. L'utilisation d'extraits de plantes reste peu fréquente et leur efficacité, controversée.

C. ETUDES COMPARATIVES DE QUELQUES NETTOYANTS AURICULAIRES :

1. Etudes *in vitro* :

a) Activité céruminolytique :

Deux études *in vitro* ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de produits céruminolytiques. L'une conduite par Nielloud *et al.* (2004), a évalué l'action de quatre nettoyants auriculaires vétérinaires⁴, l'autre, conduite par Sanchez (2006) a évalué l'action de treize nettoyants⁵. La composition de ces produits peut être retrouvée dans les tableaux 11 et 12. Ces études avaient pour but de déterminer l'aptitude de chacun de ces produits à dissoudre ou disperser le cérumen et à prévenir sa redéposition. L'étude de Nielloud recherchait en plus lesquels des quatre produits permettaient aux molécules d'entrer en contact étroit avec la surface à nettoyer.

⁴ Otoclean® (Janssen Santé animale), Otolane® (TVM), Cerulane® (TVM), et Virbac Physiologic Ear Clenaser® (Virbac)

⁵ Otoclean® (Laboratorios Dr Esteve, racheté à Janssen), Cerumene® (Schering-Plough Animal Health), Epi-Otic® (Virbac), Specicare® (Lovens Animal Health Division Farmacus), VET Ear cleansing solution® (Vet Solutions), Routeen® (BIMEDA-MTC), Clorexyderm® (ICF), Otolane® (TVM), Aurinet® (Keva Laboratory NV), Otifree® (Vetoquinol), Netaural® (Boehringer Ingelheim), Oorreiniger® (AST Farma), Détécaïne® (Janssen-Cilag)

La composition de cérumen de synthèse, fabriqué pour chacune des deux études, était différente (tableau 18):

Tableau 18 : Composition du cérumen artificiel des études de Nielloud *et al.* et de Sanchez *et al.* :

| LIPIDES | Proportion de lipides dans l'étude de Nielloud <i>et al.</i> | Proportion de lipides dans l'étude de Sanchez <i>et al.</i> |
|--------------------|--|---|
| Lanoline | 30,0% | Absent |
| Acide palmitique | 30,0% | 33,6% |
| Acide Myristique | 10,0% | 33,6% |
| Acide oléique | 10,0% | 9,4% |
| Acide linoléique | 10,0% | Absent |
| Huile de paraffine | 10,0% | Absent |
| Squalene | Absent | 12,5% |
| Acide linoléique | Absent | 10,0% |
| Cholestérol | Absent | 10,9% |

Source : (Nielloud *et al.*,2004) ; (Sanchez *et al.*, 2006)

Sanchez *et al.* considèrent que le cholestérol est un lipide indispensable, car il est présent dans le cérumen de tous les chiens, or Nielloud *et al.* n'en ont pas tenu compte. De même ils soulignent que la lanoline et la paraffine ne font pas partie des lipides habituels du cérumen. Pour mémoire (cf. tableau 1), le cérumen des chiens comprend chez plus de 90% des individus, du cholestérol, des esters de cholestérol, des acides gras libres, des aldéhydes gras et des cires. Chez certains individus on peut retrouver des triglycérides (68,8% des chiens), des lécithines (56,3%) et de la sphingomyéline (18,8%). On voit donc que si le cérumen fabriqué par Sanchez *et al.* est celui qui s'en rapproche le plus, il n'est cependant pas tout à fait identique. Sans compter que certaines substances comme par exemple les enzymes, les différentes molécules sécrétées par les micro-organismes de la flore auriculaire n'ont pas été prises en compte. Celles-ci peuvent être présentes en petite quantité mais avoir une activité importante.

Le protocole expérimental varie selon les deux études. Le tableau 19 nous permet de comparer les étapes et méthodes des deux études.

Tableau 19 : Comparaison du protocole expérimental des études de Sanchez *et al.* et Nielloud *et al.*:

| Méthode | Nielloud <i>et al</i> | Sanchez <i>et al</i> |
|--|---|---|
| Température lors de la dissolution du cérumen | 37°C | 35°C |
| Quantité de cérumen artificiel par tube à essai | 100g | 500g |
| Temps de contact avec les solutions | 10 minutes | 20 minutes |
| Solution contrôle | Eau distillée | Eau distillée |
| Récupération de la fraction non dissoute | Filtration | Retournement des tubes pendant une heure |
| Pesée | Séchage puis pesée du cérumen non dissous | Séchage puis pesée du cérumen non dissous |
| Nombre de fois où l'expérience a été renouvelée avec le même tube à essai* | 5 fois | 5 fois |

Source : (Nielloud *et al.*, 2004) ;(Sanchez *et al.*, 2006)

*Les solutions ont toutes été mises en contact 5 fois avec le cérumen artificiel. La proportion de cérumen dissous était calculé après chaque passage.

Nielloud *et al.* filtrent le mélange formé par le cérumen et la solution étudiée puis sèchent et pèsent la quantité de cérumen restée dans le filtre. Seuls les lipides complètement dissociés sont capables de traverser le filtre. Sanchez *et al.*, considérant que filtrer le cérumen ne permet pas d'évaluer correctement l'action céruminolytique des produits, utilisent une méthode se rapprochant plus des conditions naturelles. Pour cela, 20 minutes après avoir mis en contact le cérumen et la solution, ils renversent les tubes à essai, goulot vers le bas durant une heure. Le cérumen dissous et les fragments du bouchon artificiel de cérumen sont ainsi évacués. Le cérumen restant dans le fond du tube est séché puis pesé.

L'action des agents mouillants a été évaluée par la méthode ISO 8022 (NF T 73-420) qui est une méthode par étalonnage de l'AFNOR. Cette méthode consiste à calculer la concentration de la solution nécessaire pour faire tomber un disque de coton étalonné au fond du tube à essai au bout de 100 secondes. Si, à concentration égale, le temps pour faire tomber le disque est supérieur pour l'une des solutions, celle-ci sera considérée comme ayant une action « agent mouillant » moins efficace.

Dans l'étude de Nielloud, un seul produit, le nettoyant auriculaire physiologique® (Virbac), a un pouvoir de dissolution significatif associé à un pouvoir émulsifiant. Il possède par ailleurs, comme l'Otoclean® (Janssen Santé animale), une capacité remarquable pour se répandre sur les surfaces et être absorbé par elles. Cette étude montre qu'un produit ne peut être actif sur la dissolution du cérumen que s'il a un fort pouvoir mouillant et que le Virbac Physiologic Ear Cleanser est le seul à combiner à la fois un pouvoir mouillant, dissolvant, émulsifiant tout en respectant *in vivo* l'épithélium.

Dans l'étude de Sanchez, un seul produit, l'Otoclean® (Laboratorios Dr Esteve) se révèle avoir une action céruminolytique intéressante (90% de dissolution du cérumen après 5 passages) suivi de loin par Netaural® (Boehringer Ingelheim) avec 39% de dissolution, puis par Specicare® (Lovens Animal Health Division Farmacus) avec 23%, et enfin par Cerumene® (Schering-Plough Animal Health), avec 8%. Les neuf autres produits n'ayant aucune activité céruminolytique.

Ces deux études montrent bien l'influence de la composition du cérumen sur l'aptitude des produits à dissoudre le cérumen. En effet dans l'étude de Nielloud *et al.* (2004), l'Otoclean® n'avait pas de pouvoir céruminolytique alors que dans l'étude de Sanchez *et al.* (2006), c'était celui qui en avait le plus. Il faut donc bien comprendre que les études *in vitro*, malgré leur effort de mise en condition naturelle, ont des difficultés pour reproduire la réalité. Ainsi, la composition du cérumen est très variable selon l'état pathologique de l'oreille, et dans aucune des deux études, les molécules autres que les lipides (glucides, protéines) n'ont été prises en compte.

b) Activité antimicrobienne :

(1) Léoreilles, Epi-Otic, Dermacool :

L'étude de Lloyd et Lamport (1999) concerne cinq produits : Léoreilles® chien, Epi-otic®, Epi-otic NF®, Dermacool® et Dermacool NF®. Ces cinq produits sont soumis à des tests pour évaluer leur activité contre *Malassezia pachydermatis*, *Staphylococcus intermedius* et *Pseudomonas aeruginosa*. La composition des trois premiers nettoyants, les plus représentatifs de leur catégorie, est rappelée page 58. Le Dermacool® n'est pas vendu comme nettoyant auriculaire, mais comme antiseptique pour la peau des chiens lors de blessures

cutanées peu profondes. Ce produit contient : du menthol, de l'*hamamelis*, du chlorure de benzalkonium, du chitosanide, et du PCMX.

Pour cela, les trois micro-organismes ont été mis en culture et mélangé séparément aux cinq topiques auriculaires dilués au cinquième et vingt-cinquième. Le nombre de colonies de levures ou bactéries survivantes a ensuite été dénombré en fonction du temps d'exposition au produit nettoyant. Le tableau 20 présente la durée d'exposition nécessaire des bactéries au produit testé pour obtenir un milieu stérile.

Tableau 20 : Durée d'exposition nécessaire aux différents topiques (dilués au 1/5^e) pour obtenir un milieu stérile *in vitro* :

| | Léoreilles® | Dermacool NF | Dermacool® | Epi-otic NF® | Epi Otic® |
|-----------------------------------|-------------|--------------|------------|--------------|-----------|
| <i>Staphylococcus intermedius</i> | 4 min | 1 min | >16 min | 1 min | 1 min |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Inactif | 1 min | 1 min | 2 min | 2 min |
| <i>Malassezia pachydermatis</i> | 1 min | 2 min | 2 min | 4 min | 8 min |

Source : (Lloyd et Lampport, 1999)

Le tableau 20 présente la durée d'exposition nécessaire lorsque les produits sont dilués au 1/5^e. L'efficacité de ces produit est nettement diminuée lorsqu'ils sont dilués au 1/25^e. Selon les auteurs, la dilution réelle du produit dans l'oreille d'un chien atteint d'otite, *in vivo*, n'excèderait pas 1/5e. L'efficacité du Dermacool NF et de l'Epi-Otic NF sont comparables à la dilution au 1/5^e. Ils ont tous les deux une activité antibactérienne contre les trois principaux pathogènes de l'oreille, notamment *Pseudomonas aeruginosa*. Dermacool, est un spray qui n'est pas vendu comme nettoyant auriculaire. Il est utilisé comme antiseptique et astringent local pour la peau. Du fait du bouchon spray, son utilisation semble difficile pour nettoyer le conduit. Il contient deux antiseptiques : le chlorure de benzalkonium et le PCMX (présent dans l'Epi-Otic). Les deux nettoyants auriculaires (Epi Otic et Dermacool) contiennent donc des molécules antiseptiques efficaces *in vivo*, contrairement au produit Léoreilles.

(2) *Epi-Otic contre Otoclean :*

Une étude effectuée à la demande des laboratoires Virbac (Lloyd et Lampor, 2002) a eu pour but de comparer l'efficacité antiseptique des deux produits Epi-Otic (Virbac) et Otoclean (Janssen). Ces deux produits ont été mis en contact avec 5 échantillons de *Staphylococcus intermedius*, 5 échantillons de *Pseudomonas aeruginosa* et 5 échantillons de

Malassezia pachydermatis qui sont les trois pathogènes majeurs lors d'otites chez le chien. Chacun de ces échantillons provenait d'une oreille différente de chien atteint d'otite.

Chacun des deux produits et une solution inerte placebo (phosphate buffer solution) ont été mis en contact avec les 15 isolats. Les deux produits ont détruit l'ensemble des bactéries et levures en une minute ou moins, contrairement au placebo. Otoclean dilué au 1/5^e a eu, dans cette étude, un délai d'action bactéricide plus long (2 à 8 minutes pour l'Otoclean, contre 1 minute pour l'Epi-Otic) pour *Pseudomonas*.

Cette étude démontre une activité bactéricide *in vitro* des deux nettoyants auriculaires vis-à-vis de *S. intermedius* et *M. pachydermatis*. L'Otoclean semble avoir une efficacité moindre contre *Pseudomonas aeruginosa* lorsqu'il est dilué au 1/5^e. Or lors d'otites exsudatives, le produit risque d'être dilué. Epi-Otic semble avoir une activité bactéricide vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Des études *in vivo* sur des chiens atteints d'otites chroniques à *Pseudomonas* seraient intéressantes. En effet, sur le terrain, ces otites chroniques sont difficiles à guérir avec des antibiotiques, même de dernière génération. L'utilisation d'un nettoyant ayant une activité synergique avec un médicament pourrait peut être aider à la guérison.

2. Etudes prospectives *in vivo* :

a) Activité antiseptique mixte :

Deux études, Lloyd *et al.* (1998), et Cole *et al.* (2003), ont porté sur l'efficacité antimicrobienne *in vivo* du nettoyant auriculaire Epi-Otic® du laboratoire Virbac dont la composition est rappelée dans le tableau 21.

Tableau 21 : Composition du nettoyant Epi-Otic ® :

| Nettoyant auriculaire | Composition |
|-----------------------|--|
| Epi-Otic | 2,5% d'acide lactique 0,1% d'acide salicylique libre et encapsulé Chitosanide encapsulé Propylène glycol Sodium docusate PCMX libre |

Source : (Lloyd et al.,1998), et (Cole et al.,2003)

L'étude de Lloyd, Bond et Lamport porte sur huit basset-hounds atteints d'otite chronique bilatérale érythémato-cérumineuse. L'Epi-Otic est appliqué bi-quotidiennement pendant une semaine dans une seule des deux oreilles atteintes. Une évaluation clinique est réalisée sur les deux oreilles à T0 (avant tout traitement) et à T0+1semaine (24h après l'arrêt du traitement). Les deux bilans cliniques consistent en :

- Une notation de l'état du conduit (érythème et écoulement) sur une échelle de 1 à 5 grâce à un otoscope (1=sain à 5=très sévèrement atteint) ;
- La mise en culture des écouvillons prélevés dans les 2 oreilles ;
- Le calcul de la moyenne du nombre total de levures (*M. pachydermatis*) et de bactéries (*Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*) retrouvées à la culture.

Les résultats montrent qu'après une semaine de traitement, le score clinique évalué à l'otoscope était identique pour l'oreille traitée et celle non traitée, mais que le nombre de levures et de bactéries avait significativement diminué dans l'oreille traitée par rapport à l'oreille saine.

L'étude de Cole *et al.* (2003) a porté sur 31 oreilles de chiens qui présentaient tous une otite bactérienne et/ou fongique, chronique ou aiguë. Ils n'ont pas reçu d'autre traitement que l'application de l'Epi-Otic deux fois par jour pendant 2 semaines par le propriétaire. Des évaluations cliniques sont réalisées à T0 (avant tout traitement), à T0+1semaine, et à T0+2semaines. Le bilan clinique comprend à chaque visite :

- Une évaluation cytologique et bactériologique. Le clinicien caractérise les organismes pathogènes qui infectent les oreilles (tableau 22) ;

- Une évaluation otoscopique. Le clinicien note l'érythème du conduit vertical, l'érythème du conduit horizontal, l'exsudation, la sténose du canal vertical et la sténose du canal horizontal ;
- Les impressions du propriétaire. Ce dernier décrit la facilité d'application du traitement (de facile à difficile), l'odeur (agréable ou non), et la réaction du chien (tolérant ou non).

Tableau 22 : Micro-organismes identifiés avant et après le traitement :

| Organisme | Nombre d'oreilles* | Pourcentage d'oreilles infectées à T0** | Pourcentage d'oreilles infectées à T0+2semaines ** |
|-------------------------------------|--------------------|---|--|
| Levures | 22 | 71% | 27,3% |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> | 12 | 38,70% | 16,7% |
| <i>Corynebacteria spp</i> | 4 | 12,90% | 25% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4 | 12,90% | 0% |
| <i>beta-hemolytic streptococcus</i> | 3 | 9,70% | 33,3% |
| <i>E. coli</i> | 3 | 9,70% | 33,3% |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 2 | 6,50% | 0% |
| <i>Lactobacillus spp</i> | 2 | 6,50% | 0% |
| <i>Non-group D streptococcus</i> | 2 | 6,50% | 0% |
| <i>Coagulase – staphylococcus</i> | 1 | 3,20% | NP*** |
| <i>Proteus spp</i> | 1 | 3,20% | 0% |
| <i>Enterobacter spp</i> | 1 | 3,20% | NP*** |

*Donne le nombre d'écouvillons (1 par oreille) dans lesquels on a retrouvé les pathogènes listés dans la première colonne

**Donne le pourcentage d'oreilles au sein desquelles on a retrouvé les organismes listés dans la première colonne

*** NP = Non précisé

Source : (Cole et al., 2003)

Les résultats montrent qu'après une semaine de traitement, 61,3% des oreilles sont guéries et qu'après 2 semaines, 67,7% des oreilles sont redevenues saines (tableau 23). Cinq des dix infections persistantes étaient dues à des levures seules, trois à des bactéries, et une à une co-infection bactéries-levures. L'érythème et la sténose du canal vertical et horizontal ont nettement diminué au cours des 2 semaines, mais 80% des oreilles ont une exsudation modérée à moyenne qui persiste après 2 semaines de traitement. L'application semble facile et l'odeur agréable pour les propriétaires. Un des propriétaires a eu des difficultés pour appliquer correctement le produit et son chien faisait partie des chiens à otites non résolues. Un propriétaire seulement a conclu à une aggravation des symptômes en cours de traitement.

Le tableau 23 résume l'action qu'aurait eue chacun des composants du nettoyant dans le traitement des otites.

Tableau 23 : Activité supposée des molécules contenues dans l’Epi-Otic® *in vivo* selon les auteurs:

| Molécules | Activité supposée des molécules |
|-------------------|--|
| Acide lactique | Propriétés antibactériennes |
| Acide salicylique | Agent kératolytique |
| Acide salicylique | Solubilisation des protéines de surface --> désquamation des débris kératolytiques |
| Acide lactique | Diminue l'adhésion des cornéocytes |
| Chitosanide | Augmente la bioadhésion Augmente l'activité résiduelle des acides lactique et salicylique Forme un film protecteur dans le conduit auditif |
| Propylene glycol | Aide à l'évacuation des débris kératolytiques (excipient) |
| Sodium docusate | Emulsifie le cérumen et les débris |
| PCMX | Effet antibactérien potentiel (mécanisme inconnu) |

Source : (Cole et al., 2003)

Dans chacune des études, l’effet individuel des composés de l’Epi-Otic n’a pas été étudié et il paraît difficile de conclure sur l’action effective des molécules. Le chitosanide notamment, est une molécule peu étudiée dans la littérature. A-t-elle réellement effet *in vivo* ? De plus, dans l’étude de Cole réalisée en 2003, il n’y avait pas de groupe contrôle avec placebo. Est-ce qu’un simple nettoyage avec un placebo aurait donné les mêmes résultats qu’avec l’Epi-Otic?

b) Evaluation de l’action sur *Pseudomonas aeruginosa* :

Une étude menée par Blue *et al.* (1974) a porté sur quinze chiens. Ils leur ont inoculé, dans les deux oreilles et 2 jours de suite, des colonies de *Pseudomonas aeruginosa*. Seuls onze chiens ont réellement été contaminés (culture positive 7 jours après la dernière inoculation). Sept jours après la dernière inoculation, les onze chiens ont reçu dans l’oreille gauche un mélange⁶ tromethamine-HCl-EDTA-lysozyme⁷, deux fois par jour pendant sept jours dans l’oreille gauche. L’oreille droite a été irriguée avec une solution de NaCl stérile à la même fréquence. Des prélèvements quotidiens pour culture bactérienne ont été réalisés dans chaque oreille du premier jour de l’inoculation à 3 jours après l’arrêt du traitement.

⁶ 3mL du mélange tromethamine-HCl-EDTA-lysozyme, puis massage de l’oreille, puis 2 mL du même mélange.

⁷ Enzyme hydrolysant les parois bactériennes.

Les résultats ont montré que, sur les 11 chiens infectés :

- Quatre chiens (36%) avaient parfaitement bien répondu au traitement avec absence de *Pseudomonas aeruginosa* même à J22, soit 3 jours après l'arrêt du traitement ;
- Cinq chiens (46%) présentaient encore une culture positive à J22, avec diminution cependant du nombre de bactéries contaminantes. Une amélioration sans guérison était donc constatée ;
- Deux chiens (18%) n'avaient pas répondu au traitement.

L'intérêt de cette étude est lié à la grande difficulté à résoudre les otites à *Pseudomonas aeruginosa*. Dans le cas présent, 36% des chiens ont totalement guéri, 46% ont subi une amélioration sans guérison et 18% n'ont pas répondu au traitement. Les limites de cette étude sont que le modèle choisi est un modèle d'otite aigue à *Pseudomonas aeruginosa*, alors qu'en pratique c'est l'otite chronique qui pose des difficultés au praticien. Cependant, déjà avec ce modèle, seuls 36% des chiens ont totalement guéri. L'inoculation d'un germe pathogène induirait peut être une otite qui ne sera pas identique à celle lors d'infection naturelle. Les pourcentages de guérison et d'amélioration seraient peut être encore plus faibles lors d'infection naturelle.

c) **Epi-Otic advanced® , de la nouveauté?**

Reme *et al.* (2006) ont étudié un nouveau nettoyant auriculaire de Virbac, appelé Epi-Otic advanced®. Ce nettoyant possède une formulation différente de l'Epi-Otic® comme nous le montre le tableau 24. L'étude visait à évaluer les différences cliniques et d'utilisation entre ces deux produits.

Tableau 24 : Composition de l'Epi-Otic et de l'Epi-Otic advanced® :

| Nettoyant auriculaire | Composition |
|---------------------------|--|
| Epi-Otic | 2,5% d'acide lactique* 0,1% d'acide salicylique libre et encapsulé Chitosanide encapsulé* Sodium docusate PCMX libre Propylene glycol |
| Epi-Otic advanced® | 0,5% EDTA* 0,1% d'acide salicylique libre et encapsulé Sodium docusate 0,1%PCMX libre D-galactose*, D-mannose*, L-rhamnose * Surfactants non ioniques |

*Molécules n'entrant pas dans la composition de l'un des deux produits

Source : (Reme et al., 2006)

Pour cette étude, 49 chiens ont été scindés en deux groupes. 23 chiens ont reçu l'Epi-Otic® et 26 chiens l'Epi-Otic advanced® deux fois par jour pendant deux semaines par leur propriétaire. Ces chiens n'ont pas reçu d'autre traitement pendant 2 semaines. Des évaluations ont été réalisées à T0, avant tout traitement, à T0+1 semaine, et T0+2 semaines :

- Une évaluation de la gêne du patient par le clinicien et le propriétaire. La douleur, le prurit auriculaire, et les secouements de la tête étaient regroupés sous forme d'index d'inconfort numéroté de 0 (aucune gêne) à 3 (gêne sévère) ;
- Une évaluation otoscopique. L'érythème, l'exsudation, la sténose du canal, l'odeur et l'excoriation étaient regroupé sous forme d'index clinique numéroté de 0 (aucun signe clinique) à 3 (signes cliniques sévères) ;
- Les impressions du propriétaire. La facilité d'application du traitement (de facile à difficile), l'odeur de la solution (agréable ou non), et la réaction du chien durant l'administration (tolérant ou non) étaient prises en compte ;
- Une évaluation microbiologique par des prélèvements dans le canal auriculaire.

Les résultats obtenus indiquent que les deux groupes de chiens ont vu leur index clinique et d'inconfort baisser de manière significative tout au long des 2 semaines de traitement. Il n'y a cependant aucune différence significative entre les deux groupes. De même, les deux produits ont permis une diminution significative du nombre de cocci, bacilles et levures après les deux semaines de traitement, sans aucune différence significative entre les

deux produits. Enfin, en termes d'impression du clinicien et du propriétaire sur l'évolution des otites, et sur l'utilisation des produits, les indices étaient très bons pour chacun des deux. Mais aucune différence significative n'a été établie entre les 2 produits. Cette étude porte sur des infections naturelles. Les deux produits semblent améliorer l'état clinique des animaux, mais aucun produit placebo ne permet de le démontrer. Les auteurs ne peuvent pas se prononcer sur le rôle antiseptique des monosaccharides (galactose, rhamnose, mannose) rajoutés dans l'Epi-Otic advanced®. En science fondamentale, ces molécules sont étudiées de façon approfondie à l'heure actuelle comme exposé page 36 et suivantes. Néanmoins, sur le terrain, aucune différence n'a pu être démontrée.

d) *Evaluation de l'effet nettoyant de l'Otoclean® sur des oreilles :*

Une étude⁸ (Roura Lopez *et al.*, 2002) a été menée sur 20 beagles pris au hasard dans le chenil de la faculté vétérinaire de Barcelone. Ces chiens en bonne santé ont reçu 2-3 ml d'Otoclean dans l'oreille droite, tous les jours pendant 15 jours, puis tous les deux jours les 15 jours suivants. Trois examens cliniques ont été réalisés, le premier avant le premier traitement, le deuxième à 15 jours après le début du traitement et le troisième à 30 jours. A chaque visite, la quantité de cérumen visible, l'importance de l'érythème et la quantité de *Malassezia* de chaque écouvillon étaient notées pour chaque oreille.

Les résultats ont montré que les oreilles traitées avaient de moins en moins de cérumen au cours du traitement, que le pourcentage d'oreilles érythémateuses traitées diminuait, et que le nombre de *Malassezia* retrouvées au bout de 30 jours était moins important que lors du contrôle à 15 jours. Les oreilles non traitées présentaient elles, à la fin de l'étude, les mêmes caractéristiques qu'au départ.

Les résultats sont difficiles à interpréter car il n'est pas noté si les deux oreilles des chiens étaient atteintes au départ de la même façon, et, *a priori*, seules 30% des oreilles traitées présentaient, au départ, une quantité de cérumen modérée à élevée. On ne sait donc pas si les chiens traités avaient une otite, ou simplement un peu de cérumen.

⁸ Deux auteurs font partie du laboratoire Estève

3. Conclusion :

Les études comparatives de nettoyants auriculaires pour les chiens sont assez difficiles à interpréter. Les études *in vitro*, portant aussi bien sur l'action céruminolytique qu'antiseptique, ne sont pas représentatives de ce qui se passe réellement dans le conduit auditif externe du chien. Elles permettent néanmoins d'avoir une idée de l'efficacité du produit qui a été créé, avant de faire des essais *in vivo*. Les études *in vivo* semblent indispensables lorsqu'elles sont menées sur une population de chiens naturellement infectés. Les études portant sur l'activité antiseptique des nettoyants auriculaires semblent très intéressantes, car elles montrent que, sur le terrain, il est possible de contrôler, voire de guérir, certaines otites externes surinfectées sans antibiotique. Les produits testés contiennent en général des molécules connues pour leur activité antiseptique. Celles-ci peuvent se révéler un atout majeur dans la guérison d'infection bactérienne résistante aux antibiotiques. Il semble cependant difficile de pouvoir conclure à l'efficacité d'un produit plus qu'un autre dans l'ensemble des études présentées, notamment celles portant sur les produits céruminolytiques qui sont toutes effectuées *in vitro*. Il semble encore plus compliqué de prouver l'action individuelle des molécules présentes dans les produits.

D. OTOTOXICITE :

Il a été reporté qu'environ 50% des chiens atteints d'une otite externe présentaient une rupture du tympan (August, 1988).

1. Définition :

Une substance ototoxique est une substance qui peut endommager la cochlée et/ou le vestibule en lésant des structures de l'oreille interne (Merchant, 1994).

Si on considère que tous les effets secondaires indésirables d'un traitement sont des signes d'ototoxicité alors il faut aussi prendre en compte l'inflammation locale, les otites moyennes et la pénétration systémique comme des risques d'ototoxicité (Harvey *et al.*, 2002). On peut donc classer les effets indésirables des préparations auriculaires en quatre catégories :

- Effet direct sur l'épithélium du méat et du tympan, et sur le derme sous-jacent ;
- Effet au niveau de l'oreille moyenne ;

- Effet sur les fonctions vestibulaires et cochléaires (ototoxicité *sensu stricto*) ;
- Conséquences systémiques de l'administration de la préparation auriculaire.

Il est à noter que dans le cas de dermatites de contact allergiques ou orthoergiques (irritatives), l'éviction de l'agent causal suffit à résoudre le problème.

2. Signes cliniques :

Les signes cliniques dépendent du site lésé. Les agents ototoxiques peuvent engendrer des lésions cochléaires et/ou vestibulaires, uni- ou bilatérales.

Les signes cliniques d'une lésion vestibulaire périphérique apparaissent rapidement : nystagmus horizontal ou rotatoire, strabisme positionnel, ataxie asymétrique des 4 membres (en général unilatérale, décubitus controlatéral impossible), tête penchée, « tourné en rond sur un cercle serré », rotation en tonneau, chute, incurvation du cou et du thorax, et parfois syndrome de Claude Bernard Horner et lésion du nerf facial. Il n'y a cependant jamais de déficit de la proprioception consciente, ni de parésie ou paralysie (Blot, 2006), (Merchant, 1994), (Harvey *et al.*, 2002).

Une lésion de la cochlée n'est généralement décelée chez l'animal que lorsque celui-ci a perdu entièrement l'audition. De même, une perte d'audition unilatérale n'est généralement pas remarquée (Merchant, 1994). Les chiens présentant une lésion de la cochlée répondent peu aux stimuli sonores qu'on leur impose, et, par exemple, ne se réveillent pas lorsqu'un bruit survient. Il a été aussi remarqué qu'un chien ou un chat sourd avait une tendance à plus aboyer et miauler que leurs congénères. Un changement dans la voix ainsi qu'un déficit de mobilisation du pavillon en direction des sons a pu être relevés chez les animaux malentendants (Merchant, 1994).

3. Etiologie :

Les substances ototoxiques peuvent agir par voie systémique, ou localement comme c'est le cas pour les nettoyant auriculaires. En cas de rupture du tympan, les substances peuvent entrer en contact avec l'oreille moyenne et interne. Il est à noter qu'en cas d'otite moyenne, la fenêtre cochléaire devient plus perméable aux macromolécules qu'en temps normal (Merchant, 1994), (Harvey *et al.*, 2002). De nombreuses molécules sont reconnues

pour leur potentiel ototoxique sur l'Homme et/ou animal. Elles peuvent engendrer des lésions de la cochlée, du vestibule, ou les deux. Cependant il est à noter que toute substance déposée directement dans l'oreille interne peut provoquer des dommages (Merchant, 1994), (Harvey *et al.*, 2002).

Au niveau de l'oreille externe les principes externes appliqués en topique passent très facilement la barrière épithéliale. Ce phénomène est accru par la présence de propylène glycol ou d'autres substances. Ce mécanisme d'absorption permet probablement le passage de la molécule vers la voie systémique.

Au niveau de l'oreille interne, il existe un filtre, la *stria vascularis*, qui forme la paroi du canal cochléaire riche en capillaires et qui empêche le passage de la plupart des agents ototoxiques. Le transport actif de certaines substances dans la *stria vascularis* tend à concentrer d'autres substances, parfois toxiques, dans l'oreille interne. De plus, la périlymphe est en continuité avec la cochlée et le vestibule, ce qui implique que toute substance qui y circule est libre d'agir sur les deux systèmes (Merchant, 1994).

Enfin, concernant les effets indésirables, au sens large, le conduit auditif externe est prédisposé aux dermatites de contact allergiques ou irritatives, parfois érosives et ulcérées. Il ne faudra pas les confondre avec des otites surinfectées. La structure anatomique du conduit favorise la macération et la stagnation des produits instillés et la nature lipidique du cérumen peut augmenter la pénétration locale. La macération auriculaire peut arriver lors de traitement à long terme ou lors d'otite externe à composante allergique. Il faudra y penser quand l'épithélium sera modérément inflammé avec accumulation de squames blanches humides sans cellules inflammatoires (Harvey *et al.*, 2002).

4. Les agents ototoxiques :

De nombreux agents, comme les céruminolytiques, sont considérés comme ototoxiques dans la littérature, mais une vigilance extrême doit y être accordée. En effet, la plupart de ces informations sont fondées sur des faits anecdotiques, sur des espèces autres que le chien, ou à des concentrations largement supérieures à celles retrouvées lors d'usage habituel. Les cas d'ototoxicité vraie secondaire à un traitement médical d'une otite externe sont rares. En effet, il a été démontré que la fenêtre ovale par exemple n'avait pas la même perméabilité selon l'espèce étudiée. Par ailleurs, de nombreuses toxicités subcliniques ou

retardées ne sont pas prises en compte par les cliniciens qui considèrent alors les lésions comme consécutives à l'otite plutôt qu'à l'application de la substance qui a servi à la traiter. Il faut donc se méfier des informations sans preuve et des essais cliniques réalisés sur une autre espèce que le chien.

5. Les potentiels évoqués auditifs :

Les potentiels évoqués auditifs sont une évaluation indirecte de l'ototoxicité. Ce sont des réponses des voies nerveuses et du cerveau qui se produisent à la suite d'une stimulation sonore. Elles ont la particularité d'être de très faible intensité (quelques microvolts) et sont superposées à l'activité cérébrale spontanée, beaucoup plus importante en amplitude. Ceci implique donc l'utilisation d'un appareillage spécialisé pour faire ressortir ces réponses consécutives (évoquées) au stimulus parmi l'activité électrique spontanée, non désirée ici. Les potentiels évoqués sont analysés sur écran et reproduits sur papier. Ils sont provoqués à l'aide d'écouteurs émettant un son bref (ex. : « clic ») qui stimule la cochlée de l'oreille interne. La cochlée est la structure responsable de la réception du message sonore et de son transcodage en signal nerveux. Le signal est capté par des électrodes placées au sommet du crâne et sur les oreilles. Les potentiels évoqués permettent une évaluation électro-physiologique des structures nerveuses impliquées dans la transmission du signal auditif à partir de la cochlée dans l'oreille interne et tout au long des voies auditives cheminant dans le tronc cérébral. Ils sont utilisés pour le diagnostic de problèmes auditifs et nerveux. Au niveau auditif, ils peuvent servir d'examen complémentaire à l'audiogramme en fournissant une information qui ne demande pas la participation active du patient. Il est possible d'obtenir une évaluation de l'audition d'un bébé ou d'un animal par cette méthode. Chez le chien, même lorsqu'une otite moyenne est suspectée, il arrive que l'animal ne présente aucun signe neurologique et peut-être pas de douleur.

Patterson et Payne (2008), ont réalisé l'étude de l'ototoxicité de six antibiotiques en application locale grâce à ces potentiels évoqués. 37 chiens avec otite moyenne ont participé à l'étude. Les potentiels auditifs évoqués étaient mesurés avant le traitement, puis 6 à 8 semaines après le début du traitement. La différence entre les deux scores obtenus pour chaque antibiotique était soit positive, ce qui indiquait une amélioration, soit négative, ce qui indiquait une détérioration de l'audition. Une différence significative entre les deux lectures

de potentiels évoqués a permis de suggérer que certains antibiotiques topiques étaient ototoxiques. Même si cette étude présente quelques biais, la technique semble intéressante dans le cadre de la recherche. Elle permettrait de savoir si un produit est ototoxique ou non en cas de rupture provoquée du tympan, car la visualisation du tympan lors d'otite externe n'est pas toujours facile en pratique.

6. Stratégies pour limiter le risque d'ototoxicité :

L'ototoxicité est en général dose dépendante au niveau de l'oreille moyenne et interne. Par conséquent la première règle est d'éviter les produits ototoxiques et, si cela est impossible, d'en utiliser le moins possible en réduisant la dose et la fréquence d'administration au strict nécessaire. Un examen clinique rigoureux et régulier permet de détecter des signes précoces de syndrome vestibulaire et donc d'interrompre le traitement. Enfin il faut toujours supposer que le tympan est rompu tant que l'on n'est pas sûr du contraire. Utiliser dans ce cas un soluté physiologique pour nettoyer l'oreille ou pour rincer le produit utilisé précédemment (Harvey *et al.*, 2002).

E. CONCLUSION :

Les différents nettoyants auriculaires pour chien actuellement commercialisés en France sont variés. Leur formulation tient compte des obligations européennes concernant les biocides. Ils contiennent des molécules de synthèse ou des produits naturels issus de plantes. Les fiches détaillées des molécules « chimiques » présentées en annexe permettent de classer les molécules selon leur activité principale au sein du nettoyant auriculaire. Certaines auront un rôle antiseptique alors que d'autres seront à la fois surfactant et émoullient. Cette étude permet de mieux apprécier l'efficacité attendue du produit final, qui est le nettoyant auriculaire. Des études comparatives *in vitro* et *in vivo* comparent certains produits entre eux. Ces études ne permettent pas toujours de démontrer la supériorité d'un produit par rapport à un autre, ni de prouver l'efficacité individuelle de chacun des composants. Elles sont cependant intéressantes, surtout celles sur l'action anti-microbienne, car elles permettent d'envisager le nettoyant auriculaire comme traitement unique d'otites externes ou additif à un traitement antibactérien ou antifongique. La formulation des produits tient aussi compte de la toxicité potentielle des composants. L'ensemble des molécules, autres que l'eau et les dérivés électrolytiques, sont susceptibles d'être ototoxiques pour l'individu en cas de perforation tympanique.

III. AIDE AUX CHOIX DES SUBSTANCES SUSCEPTIBLES D'ENTRER DANS LA COMPOSITION DE TROIS TYPES DE NETTOYANTS AURICULAIRES EN VUE D'ESSAIS CLINIQUES :

Dans la littérature, très peu de recommandations sont proposées pour la composition de nettoyants auriculaires. Les trois seules préparations que nous ayons répertoriées portent toutes sur le traitement des otites bactériennes. Le but de notre travail est plus large car nous cherchons les ingrédients pour trois types de produits d'hygiène auriculaire : un produit nettoyant doux, un produit céruminolytique et un produit qui agirait en synergie avec les médicaments auriculaires antibiotiques. Suite à l'analyse de la littérature médicale vétérinaire et pharmaceutique effectuée plus haut, quelques molécules ont retenues notre intérêt. Pour chacun des trois types de nettoyants auriculaires, une liste de molécules pouvant intégrer la composition de chacun d'eux, est proposée. Une démarche pour les essais cliniques qui pourront être réalisés par la suite pour chacun des trois produits est ensuite proposée.

Afin d'aider le formateur dans le choix des matières premières susceptibles de rentrer dans la composition d'un nettoyant auriculaire, nous avons réalisé une base de données regroupant 91 monographies d'ingrédients potentiels. Ces fiches ont été constituées à partir d'articles ou d'ouvrages de référence. On y trouve lorsque cela est pertinent :

- Le nom de la molécule. Cette dénomination, est celle reconnue par l'Union européenne ;
- Le numéro EC et CAS. Ce sont des numéros spécifiques pour chacune des molécules ;
- La formule chimique ;
- Les phrases de risque inscrites à l'annexe I de la directive sur les produits chimiques. Ce sont des annotations présentes sur les étiquettes de produits chimiques qui indiquent les risques encourus lors de leur utilisation, de leur contact, de leur

ingestion, de leur inhalation, de leur manipulation ou de leur rejet dans la nature ou l'environnement. Elles se présentent sous la forme d'un R suivi d'un ou de plusieurs nombres, chacun correspondant à un risque particulier⁹ ;

- La catégorie de la molécule. Si la molécule est un antiseptique, un solvant etc... ;
- Les applications pour cette molécule. Par exemple, si elle est utilisée en cosmétologie humaine couramment, ou dans un traitement topique particulier ;
- Son utilisation et la concentration associée : Ce tableau indique les principales utilisations de cette molécule avec les concentrations qui s'y rapportent ;
- Les propriétés typiques de la molécule. Par exemple, si cette molécule est active contre les bactéries Gram – plus que les gram +, ou si son activité est supérieure à une autre molécule employée pour la même utilisation ;
- La concentration minimale inhibitrice pour certaines bactéries ou champignons. Nous nous sommes limités aux pathogènes qui pourraient nous intéresser dans le cadre de l'étude sur les otites externes chez le chien ;
- La solubilité de la molécule. La solubilité indique de façon globale la possibilité de mélanger ou non certaines molécules entre elles. D'autres informations physico-chimiques seraient à prendre en compte pour plus de précision sur la possibilité de mélange, cependant nous nous sommes limités à ce paramètre pour nous concentrer sur des aspects plus spécifiques des molécules ;
- Le pH en solution. Ce deuxième paramètre chimique a été indiqué, car certaines molécules sont inactivées ou activées avec la hausse ou baisse du pH. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de l'ajouter aux fiches ;

⁹ **R3** Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition. **R5** Danger d'explosion sous l'action de la chaleur. **R7** Peut provoquer un incendie. **R8** Favorise l'inflammation des matières combustibles. **R10** Inflammable. **R11** Facilement inflammable. **R20** Nocif par inhalation. **R21** Nocif par contact avec la peau. **R22** Nocif en cas d'ingestion. **R34** Provoque des brûlures. **R35** Provoque de graves brûlures. **R36** Irritant pour les yeux. **R37** Irritant pour les voies respiratoires. **R38** Irritant pour la peau. **R40** Effet cancérigène suspecté. Risque possible d'effets irréversibles. **R41** Risque de lésions oculaires graves. **R43** Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. **R45** Peut provoquer le cancer. **R50** Très toxique pour les organismes aquatiques. **R51** Toxique pour les organismes aquatiques. **R53** Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique. **R60** Peut altérer la fertilité. **R61** Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant. **R67** L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges

- La synergie et l'incompatibilité de certaines molécules entre elles. Ces éléments permettent de connaître les associations intéressantes ou à éviter entre les molécules. Ceci complète les renseignements sur la solubilité ;
- La toxicité des molécules. Nous nous sommes limités à la toxicité lors d'application topique. Certaines molécules sont toxiques par d'autres voies d'application (orale, parentérale...) mais ceci n'a pas été détaillée dans notre étude. Le vendeur du nettoyant devra se renseigner sur ces autres voies de toxicités afin d'informer l'utilisateur, si jamais une personne ou son animal devait absorber le produit ;
- La source. Les différents ouvrages sont répertoriés dans les fiches et sont détaillés dans la bibliographie à la fin de ce travail.

Certaines de ces monographies sont incomplètes. Ceci est notable par l'absence de renseignement dans une ou plusieurs des sous-parties citées ci-dessus. En général, les éléments manquants n'ont pas été trouvés dans les ouvrages de référence. Ainsi, si aucun commentaire n'est fait dans la partie « toxicité » de la molécule, cela ne signifie pas que la molécule ne présente pas de toxicité, mais plutôt que ce renseignement est manquant dans la littérature que nous avons étudiée.

A. FORMULATIONS PROPOSEES DANS LA LITTERATURE DE DEUX NETTOYANTS AURICULAIRES SYNERGIQUES AU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE TOPIQUE :

Curtis propose une solution à base d'acide acétique pour traiter l'otite à Pseudomonas (Curtis, 1999). Cette recette a probablement inspiré la recette de l'Otolane (laboratoire TVM). Après s'être assuré de l'absence d'otite moyenne, appliquer l'acide acétique dilué avec de l'eau (moitié/moitié) dans l'oreille et laisser en place 5 minutes. Rincer et sécher l'oreille¹⁰.

¹⁰ Le propriétaire devra nettoyer l'oreille tous les jours dans un premier temps puis appliquer quelques gouttes d'acide acétique dilué selon le protocole suivant : Commencer avec 0,5 ml de vinaigre dans 2 ml d'une solution saline une fois par jour pendant 2 jours. Puis 1 ml de vinaigre dans 1,5 ml d'une solution saline une fois par jour pendant 2 jours. Enfin, 1 ml de vinaigre dans 1 ml d'une solution saline une fois par jour pendant 2 jours.

L'auteur note qu'en cas d'ulcères ou d'inflammation très importante de l'épithélium auriculaire, il faut commencer avec des concentrations plus faibles en acide acétique. Ils proposent l'utilisation d'AINS par voie systémique pendant les 3-4 premiers jours permet une meilleure coopération de l'animal. Cela est en relation avec la douleur que peut provoquer le vinaigre (acide acétique) dans le conduit.

Dans le cadre des otites bactériennes, deux types de préparations extemporanées sont proposées pour potentialiser les antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides) par le Tri-EDTA (Harvey *et al.*, 2002)¹¹. Elles sont appliquées deux fois par jour, 10 minutes avant le traitement antibiotique topique, afin de nettoyer le conduit et surtout potentialiser l'action des antibiotiques.

B. PRODUIT DE NETTOYAGE COURANT DES OREILLES :

Le premier type de produit d'hygiène auriculaire qui pourrait intéresser les propriétaires de chiens est un produit de nettoyage courant.

1. Indications :

L'achat de ce type de produit de nettoyage courant sera motivé par le désir du propriétaire de nettoyer les oreilles sales de son chien. Ce produit peut aussi concerner les chiens atteints d'otites externes récidivantes, qui sont entre deux crises et dont les oreilles nécessitent un nettoyage régulier. Le type d'oreille à traiter sera donc une oreille saine ou entre deux crises, cliniquement normale ou subnormale. Ce produit de nettoyage courant devra respecter la migration épithéliale.

¹¹. Première solution : Diluer 6,05g d'EDTA disodique et 12 g de trométhamine dans un litre d'eau bi-distillée. Ajuster à pH 8 avec de l'acide chlorhydrique et autoclaver 15 minutes. Deuxième solution : Diluer 6,05g d'EDTA disodique et 12 g de trométhamine dans un litre d'eau bi-distillée. Ajuster à pH 8 avec du vinaigre (acide acétique à 5%) et autoclaver 15 minutes. Instiller 2,5 mL de la préparation 10 minutes avant la préparation antibiotique, 2 fois par jour, pendant 7 à 10j.

2. Molécules intéressantes pour le nettoyage courant :

Les fiches répertoriées en annexe permettent de sélectionner quelques molécules qui pourraient composer le produit auriculaire de nettoyage courant :

- Le lauromacrogol 400 (fiche page 198). Cet excipient est un anesthésique local et anti-prurigineux. Il a une activité surfactante intéressante pour éliminer les débris. Il n'est pas irritant ;
- Le menthol (fiche page 176). Le menthol libère un parfum agréable, et a un effet anti-prurigineux. Seuls 1% des patients en médecine humaine sont allergiques au menthol. Le menthol est neurotoxique chez l'enfant, mais aucune étude ne rapporte des phénomènes identiques chez le chiot ;
- La N-chlorotaurine (fiche page 196). Elle prévient les infections auriculaires, et son pouvoir antiseptique est augmenté en présence d'exsudats inflammatoires. Elle ne provoque aucune inflammation ;
- Le propyl paraben (fiche page 186). Ce conservateur est utile car il est actif contre les levures du genre *Malassezia*, mais est incompatible avec le lauromacrogol 400. Il est lui aussi peu irritant ;
- L'acétate d'aluminium (fiche page 173) en association avec l'acide acétique (fiche page 138) forment la solution de Burrow, utilisée en préventif chez les chiens nageurs ou à oreille pendulaires ;
- L'acide citrique (fiche page 170), est un principe actif utilisé contre les levures du genre *Malassezia*. Il augmente l'activité conservatrice du propyl paraben. L'acide citrique est moins irritant que l'acide borique et azélaïque ;
- Les poloxamers (fiches page 209) sont des nettoyeurs doux ;
- L'acide sapiénique (fiche page 153), présent naturellement sur la peau, a une activité antiseptique vis-à-vis des bactéries Gram+ ;
- L'association zinc gluconate (fiche page 158) / acide borique (fiche page 143) a une activité antifongique intéressante, et une bonne tolérance ;
- L'urée (fiche page 227) ou l'acide salicylique (fiche page 152) pourraient avoir une activité kératolytique intéressante lors d'arrêt de la migration épithéliale. Ces molécules peuvent cependant être irritantes.

3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ?

Le laboratoire qui souhaiterait étudier l'efficacité de ce type de produit d'hygiène pourrait suivre les recommandations suivantes :

- Animaux recrutés dans l'étude : Les chiens recrutés dans l'étude devront présenter des oreilles sales, ou avoir été guéris d'une otite et nécessitant un nettoyage d'entretien.
- Critères décisifs de recrutement : Otite externe bilatérale guérie ne nécessitant plus d'antibiotique, antifongique, ou anti-inflammatoires ou oreilles très sales.
- Critères d'exclusion : Traitement en cours. Non respect de la méthode de nettoyage recommandée.
- Méthode : Les chiens devront recevoir une quantité précise de la solution nettoyante étudiée dans l'oreille gauche, un autre nettoyant ou une solution isotonique (NaCl 0,9%) dans l'oreille droite. La procédure de nettoyage à suivre est décrite un peu plus bas.

Trois visites devront suivre la première consultation, à une semaine d'intervalle chacune. A chaque visite, des critères d'évaluation du produit seront identifiés selon une grille de notation s'apparentant à celle de l'annexe page 135.

Un examen neurologique, et l'évaluation des potentiels auditifs évoqués (cf. page 105) seront réalisés sur l'ensemble des chiens après le traitement sur place et lors des visites ultérieures toutes les semaines pendant un mois pour évaluer l'effet ototoxique du produit.

Les chiens présentant une perforation tympanique devront être identifiés sur la grille de notation (page 135).

4. Qui sera concerné par la vente ?

La vente de ce type de produit d'hygiène courante se fait la plupart du temps au comptoir. L'assistante vétérinaire ou le vétérinaire lui-même délivreront ce type de produit pour un nettoyage prophylactique. Le chien ne sera pas forcément présenté au vétérinaire lors de l'achat du produit par le propriétaire. Il faudra donc un produit « doux » qui devra simplement nettoyer et préserver la migration épithéliale.

Le propriétaire devra être correctement informé par le laboratoire de la façon dont on utilise ce type de produit parfois acheté à la va-vite : une notice simple récapitulera les quatre étapes essentielles du nettoyage :

- Instiller le produit préalablement tiédi dans le conduit auditif ;
- Masser la base de l'oreille ;
- Laisser le chien se secouer la tête ;
- Enlever le produit en excès à l'aide de papier absorbant, jamais avec des Coton-Tiges.

C. PRODUIT CERUMINOLYTIQUE :

Le produit d'hygiène auriculaire céruminolytique pourrait intéresser les vétérinaires lors d'obstruction du conduit auditif chez un chien présenté pour otite externe.

1. Indications :

Ce type de produit devra être utilisé par le vétérinaire pour éliminer le cérumen en excès et pour s'assurer de l'intégrité du tympan. Ce produit devra avoir des propriétés anti-inflammatoires et anti-prurigineuses car la présence de cérumen et le nettoyage induisent souvent une irritation du conduit. Les oreilles sales, souvent inflammées, sont sujettes aux phénomènes de sensibilisation. La plupart des dermatites de contact observées chez le chien sont au niveau de l'oreille. Les oreilles sales sont plus sensibles aux produits irritants comme les dérivés du benzène. Le xylène, par exemple, ne devrait donc pas être utilisé sur des oreilles inflammées.

2. Quelles molécules faudrait-il utiliser ?

Les fiches répertoriées en annexe permettent de sélectionner quelques molécules qui pourraient composer le produit auriculaire céruminolytique :

- Le borax (fiche page 159) saponifie les graisses et dissout les protéines. Il a une propriété astringente, utile pour limiter l'humidité du conduit, et une propriété bactériostatique ;
- Le peroxyde d'hydrogène urée (fiche page 204) ramollit le cérumen ;
- Le polysorbate 80 (fiche page 211) est un émulsifiant et un surfactant. Il est soluble dans l'eau comme le borax ;

- Le docusate sodique (fiche page 177) est réputé pour être un très bon céruminolytique, bien que les études se contredisent ;
- Le lauryl sulfate de sodium (fiche page 221) et le propylène glycol (fiche page 216) possèdent une activité céruminolytique inférieure au docusate sodique, mais possèdent d'autres atouts. Le lauryl sulfate de sodium a des propriétés bactériostatiques vis-à-vis des bactéries Gram+ intéressantes, et le propylène glycol a une activité antiseptique équivalente à celle de l'alcool ;
- L'utilisation d'anesthésiques locaux pourrait limiter la douleur qui accompagne le lavage de l'oreille. La proparacaïne 0,5% (fiche page 218) ou la tétracaïne 0,5 à 4% (fiche page 222) sont des anesthésiques de surface intéressants pour le nettoyage des oreilles douloureuses ;
- Le lauromacrogol 400 (fiche page 198). Cet excipient est un anesthésique local et anti-prurigineux. Il a une activité surfactante intéressante pour éliminer les débris. Il n'est pas irritant ;
- De même, le lithium succinate (fiche page 220) a des propriétés anti-inflammatoires reconnues, notamment dans le traitement de la séborrhée.

3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ?

Le laboratoire qui souhaiterait étudier l'efficacité de ce deuxième type de produit d'hygiène sur le terrain pourrait suivre les recommandations suivantes :

- Animaux recrutés dans l'étude : Les chiens recrutés dans l'étude devront présenter une otite externe bilatérale cérumineuse.
- Critères décisifs de recrutement : Non visualisation des deux tympans à l'otoscope simple avec obstruction par du cérumen.
- Critères d'exclusion : Traitement en cours. Atteinte unilatérale ou bilatérale mais de gravité très différente selon l'oreille. Non visualisation du tympan par obstruction autre que du cérumen : corps étranger, polype, etc. Non respect de la méthode de nettoyage recommandée.
- Méthode : Les chiens devront recevoir une quantité précise de la solution céruminolytique étudiée, dans l'oreille gauche seulement, quelques minutes avant le

nettoyage des deux oreilles avec une solution stérile saline à 0,09%. Le délai exact sera déterminé en fonction du principe actif choisi par le laboratoire.

Le nettoyage avec la solution saline devra se faire à l'aide sonde urinaire pour chien en polypropylène abouché à une seringue de 10 mL. Un total de 50 mL devra flusher chaque oreille.

Le pavillon interne de l'oreille seulement sera séché à l'aide une compresse sèche.

Une visualisation à l'otoscope avant et après le nettoyage de chaque oreille devra être réalisée et une comparaison des 2 oreilles sera réalisée avec une grille de notation s'apparentant à celle de l'annexe page 136.

Un examen neurologique et l'évaluation des potentiels auditifs évoqués (cf. page 105) seront réalisés sur l'ensemble des chiens après le traitement et lors d'une visite ultérieure à quelques jours d'intervalle (date précise à fixer) pour évaluer l'effet ototoxique du produit.

Les chiens présentant une perforation tympanique devront être identifiés sur la grille de notation (page 136).

4. Qui sera concerné par la vente ?

Le produit céruminolytique devra être utilisé de préférence par le vétérinaire. En effet, ce produit sera en général utilisé lors d'obstruction du conduit auditif par un excès de cérumen et le tympan ne sera donc pas visible en général. Il est donc préférable que le vétérinaire soit le seul à manipuler le produit, afin de s'assurer ensuite de l'intégrité du tympan après nettoyage. En cas de rupture de ce dernier, le vétérinaire prendra les mesures nécessaires : rinçage NaCl, *etc...*

D. PRODUIT NETTOYANT SYNERGIQUE AVEC LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES :

Ce dernier type de produit d'hygiène auriculaire pourrait intéresser les vétérinaires confrontés à un cas d'otite bactérienne chez un chien. Ce produit sera d'autant plus utile lors d'otites bactériennes à *Pseudomonas aeruginosa* qui sont connues comme difficiles à traiter avec un médicament auriculaire antibiotique seul.

1. Indications :

Ce produit sera conseillé par le vétérinaire lors d'otite externe avec surinfection bactérienne. Il permettra de nettoyer le conduit avant l'application du produit traitant. Il pourra même avoir une action antiseptique synergique avec l'antibiotique utilisé. Ce produit devra aussi contenir des molécules à visées anti-inflammatoire et antiprurigineuse.

2. Quelles molécules faudrait-il utiliser ?

Les fiches répertoriées en annexe permettent de sélectionner quelques molécules qui pourraient composer le produit auriculaire ayant des effets synergiques avec le médicament auriculaire topique.

- Une association EDTA (fiche page 145) / Ichthammol (fiche page 188) serait très intéressante. En effet l'EDTA est actif contre les bactéries Gram – et l'Ichthammol contre les Gram +. L'EDTA est synergique avec certains antibiotiques ;
- De même l'association EDTA / chlorure de benzalkonium (fiche page 166) semble aussi prometteuse, mais semble moins efficace sur les staphylocoques ;
- Le methyl paraben (fiche page 185) ou le butylene glycol (fiche page 160) sont des conservateurs anti-bactériens efficaces ;
- L'isopropyl alcohol (fiche page 216) est bactéricide ;
- L'acide acétique (fiche page 138) est un antiseptique ;
- Le phenoxyethanol (fiche page 207) a une action antiseptique contre *Pseudomonas* ;
- La chlorhexidine (fiche page 163), à une concentration bactéricide et non ototoxique, serait un très bon antiseptique avec une excellente rémanence.

Les molécules suivantes seront choisies pour une autre caractéristique intéressante :

- Le myristate d'isopropyle (fiche page 195), sous forme de microsphère, permet un relargage progressif des substances actives ;
- L'acide trichloroacétique (fiche page 154) a une action anti-inflammatoire, et épilatoire ;
- La proparacaïne (fiche page 218) ou tétracaïne (fiche page 222) sont des anesthésiques de surface intéressants pour le nettoyage des oreilles purulentes souvent douloureuses ;
- Le polysorbate 80 (fiche page 211) est un émulsifiant et un surfactant. Il permet de nettoyer le conduit avant l'application du traitement, tout comme les poloxamers (fiche page 209) ;

3. Quel type d'essai pourrait être mis en place ?

Le laboratoire qui souhaiterait étudier l'efficacité de ce troisième type de produit d'hygiène sur le terrain pourrait suivre les recommandations suivantes :

- Animaux recrutés dans l'étude : Les chiens recrutés dans l'étude devront présenter une otite externe uni- ou bilatérale.
- Critères décisifs de recrutement : Présence de bactéries visibles au microscope pour les deux écouvillons auriculaires.
- Critères d'exclusion : Traitement en cours. Utilisation d'antibiotiques au cours de l'étude. Non respect du protocole de méthode.
- Méthode : Prélever un écouvillon des oreilles atteintes et mettre celui-ci en culture. Un typage et comptage du nombre de bactéries à T+48H après la mise en culture sera réalisé.

Les chiens se verront appliquer de l'Epi-Otic ou le nouveau produit de façon aléatoire (Tirage au sort pile ou face) dans les oreilles atteintes.

Les produits nettoyants devront être appliqués une fois par jour, pendant 3 semaines.

Trois visites à une semaine d'intervalle seront réalisées au cours desquelles un écouvillon sera prélevé afin de permettre d'évaluer la présence ou l'absence de bactérie, et de le mettre culture dans tous les cas. Un typage et comptage du nombre de

bactéries à T+48H après chaque mise en culture sera réalisé. Les résultats seront consignés dans une grille de notation s'apparentant à celle de l'annexe page 137.

Un examen neurologique et l'évaluation des potentiels auditifs évoqués (cf. page 105) seront réalisés sur l'ensemble des chiens après le 1er traitement et lors des trois visites ultérieures à une semaine d'intervalle chacune pour évaluer l'effet ototoxique du produit.

Les chiens présentant une perforation tympanique devront être identifiés sur la grille de notation (page 137).

4. Qui sera concerné par la vente ?

La vente de ce type de produit d'hygiène courante se fait la plupart du temps suite à une consultation dont le motif est l'otite externe. Le propriétaire devra être correctement informé par le laboratoire de la façon dont on utilise ce type de produit parfois acheté à la va-vite : une notice simple récapitulera les quatre étapes essentielles du nettoyage :

- Instiller le produit préalablement tiédi dans le conduit auditif ;
- Masser la base de l'oreille ;
- Laisser le chien se secouer la tête ;
- Enlever le produit en excès à l'aide de papier absorbant, jamais avec des coton-tiges.

E. ET LE CONTENANT ?

Il convient de se demander rapidement quel serait l'emballage le plus approprié pour ces nouveaux nettoyeurs auriculaires liquides.

En médecine humaine, quelques études ont montré que l'application du produit sur des petits rouleaux de gaze introduits dans l'oreille permet une meilleure diffusion des produits. Ces rouleaux sont plus faciles à retirer que les mèches. Par ailleurs ce système évite l'application bi- voire tri-quotidienne du produit dans le conduit. Pour le chien, la mise en place de ce genre de système est difficile. Le chien risque de beaucoup secouer la tête et d'évacuer les rouleaux de gaze.

Les gouttes auriculaires semblent les plus appropriées. Un embout très souple en caoutchouc sera plus agréable pour le chien et limitera les risques de lésion du conduit. La

quantité de solution introduite dans le conduit auditif peut être déterminée par une valve doseuse. Cela optimisera la quantité de produit nécessaire au nettoyage en fonction de la taille des chiens.

La question du flacon uni-dose repose sur le risque de contamination du produit contenu dans celui-ci et sur la résistance des molécules à l'air ambiant. Le côté écologique est aussi à prendre en compte. Les flacons uni-doses produiront plus de déchets. Si l'on décide d'utiliser un récipient multi-dose, l'ajout d'un conservateur sera nécessaire.

CONCLUSION

La prise en charge médicale d'une otite externe chez le chien requiert une démarche diagnostique ordonnée selon les points suivants :

- Examiner précautionneusement l'ensemble du conduit auditif en premier lieu, en enlevant s'il le faut les débris gênants ;
- Appliquer avec précaution les topiques auriculaires choisis en fonction de l'examen macro- et microscopiques. Utiliser un traitement systémique si le traitement topique est inenvisageable ;
- Diagnostiquer et traiter la maladie systémique ou les causes sous-jacentes de l'otite.
- Expliquer au client les causes de l'otite externe et son rôle dans la réussite du traitement ;
- Prévoir un examen régulier jusqu'à ce que l'otite soit guérie ;
- Recommander des actions préventives

Cette démarche rigoureuse permettra ainsi au clinicien de choisir le nettoyant auriculaire adapté à chaque type d'affection auriculaire rencontré, en association ou non avec une solution médicamenteuse auriculaire. La notion de prévention prend ensuite toute sa place. Les nettoyants auriculaires ont un rôle primordial dans la prévention des otites et surtout des récurrences d'otites chez le chien. Le nettoyant doit aider à maintenir des conditions optimales au sein du conduit auriculaire. La migration épithéliale ainsi que la flore commensale doivent être respectées. La mise en place d'études comparatives sur le terrain, rigoureuses, en double aveugle, permettront au laboratoire de proposer une nouvelle gamme de nettoyants. Les ingrédients pourront être choisis parmi ceux proposés dans cet ouvrage. Le choix du galéniste se fera selon les compatibilités possibles entre les molécules. Le nombre d'ingrédients ne devra pas être trop important, afin de limiter les interactions entre les molécules. L'ajout de molécules prometteuses comme les sucres et lipides présents naturellement à la surface de la peau pourrait être vu comme un bonus, en attendant la démonstration de leur efficacité réelle sur le terrain.

BIBLIOGRAPHIE :

1. AGREN MS, CHVAPIL M, FRANZEN L. *Enhancement of re-epithelialization with topical zinc oxide in porcine partial-thickness wounds*. J Surg Res 1999; **50**:101-105.
2. AMBER EI, SWAIN SF. *An update on common wound antiseptic*. Aust vet practit, 1984 march, **14**(1), p29-33.
3. ANGUS JC. Cytology and Histopathology of the ear in health and disease. In GOTTHELF LN. *Small animal ear diseases, an illustrated guide*. 2nd ed. St Louis : Elsevier Saunders, 2005, 41-75.
4. ANGUS JC, LICHTENSTEIGER C, CAMPBELL KL, SCHAEFFER DJ. *Breed variations in histopathologic features of chronic severe otitis externa in dogs : 80 cases (1995-2000)*. JAVMA, 2002 Oct 1, **221**(7), 1000-1006.
5. ANTON JC, WENIGER B, ANTON R. *Huiles essentielles*. In *Actifs et additifs en cosmétologie*. 3^e édition Paris : LAVOISIER, 2006, p189-229.
6. AUGUST JR. *Otitis externa, a disease of multifactorial etiology*. Vet Clin N Am Sm Anim Pract, 1988, **18**,731-742.
7. Banque de Données Automatisée sur les Médicaments. *Biam* [en-ligne], Mise à jour en mai 2001 [<http://www.biam2.org>], consulté le 15 octobre 2007.
8. BENSEN CE. *Susceptibility of selected otitis externa pathogens to individual and mixtures of acetic and boric acids*. Proc Annu Am Acad Vet Derm/Am Coll Vet Derm 1998, **14**, p121.
9. BENSIGNOR E. *Dermatite et otite à Malassezia chez les carnivores domestiques*. L'action vétérinaire-Cahiers cliniques. 1999, **1472**(64), p2-6.
10. BLOT S. *Neurologie des carnivores domestiques*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de médecine, 2006, 252p.
11. BLUE JL, WOOLEY RE, EAGON RG. *Treatment of experimentally induced Pseudomonas aeruginosa otitis externa in the dog by lavage with EDTA-tromethamine-lysozyme*. Am J Vet Res, 1974, **35**(9), p 1221-1223.
12. BLUMSTEIN P. *Comment traiter les otites moyennes et externes chez le chien et le chat*. Le Nouveau Praticien Vétérinaire, 2006, **27**, p31-36.
13. BOLZINGER MA. *Extraits végétaux*. In *Actifs et additifs en cosmétologie*. 3^e édition Paris : LAVOISIER, 2006, p163-188.
14. BOURDEAU P. *Place des antibactériens dans la thérapeutique des otites externs des carnivores*. Rec Med Vet, 1990, **166**(3), p 277-281.
15. BOYANOWSKI KJ, DEMANUELLE TC, IHRKE PJ. *Ceruminolytic agents*. Speaking out, J Am Anim Hosp Assoc, 1998, **34**(4)273-274.

16. CARLOTTI DN, TRENTI D, GERMAIN PA. *Otite externe et nettoyage auriculaire*. Pratique Vét Anim Comp, octobre 2005, **20**, p7-10.
17. CHATELAIN E. *Système Nerveux Périphérique. Innervation de la tête*. Polycopié, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Laboratoire d'Anatomie, 1993, 83p.
18. CHESTER DK. *Medical Management of Otitis Externa*. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, 1988, **18**(4), p 799-812.
19. CHICKERING WR. *Cytologic evaluation of Otic exsudates*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1988, **18**(4), p773-782.
20. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. *Article L5143-4*, Modifié par l'Ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 - art. 45 JORF 27 avril 2007.
21. COLE LK. *Otosopic evaluation of the ear canal*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2004 Mar, **34**(2), p 397-410.
22. COLE LK, KWOCKA KW, KOWALSKI JJ, HILLIER A, HOSHAW-WOODARD SL. *Evaluation of an Ear Cleanser for the Treatment of Infectious Otitis Externa in Dogs*. Veterinary Therapeutics, 2003, **4**(1), p 12-23.
23. COLE LK, LUU DA, RAJALA-SCHULTZ PJ, MEADOWS C, TORRES AH. *In vitro activity of an ear rinse containing tromethamine, EDTA and benzyl alcohol on bacterial pathogens from dogs with otitis*. AVJR, 2006 june, **67**(6), p1040-1044.
24. CURTIS C. *Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats. Part . In Practice*, Septembre 1999, p 448-454.
25. DALSTEIN N, KRITTER C. *Etude rétrospective des cas cliniques d'otites vus en consultation de parasitologie-dermatologie à l'école nationale vétérinaire d'Alfort au cours de l'année universitaire 2002-2003*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, 136p.
26. DE ARGILA D, ORTIZ-FRUTOS J, IGLESIAS L. *Occupational allergic contact dermatitis from colophony in depilatory wax*. Contact dermatitis, 1996, **34**(5), p369.
27. DICKSON DB, LOVE DN. *Bacteriology of the horizontal ear canal of dogs*. J small Anim Pract, 1983, **24**, p413-421.
28. DMV, Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France. 14^e édition, Rueil-Malmaison : Editions du point vétérinaire, 2007, 1660p.
29. DRAKE DR, BROGDEN KA, DAWSON DV, WERTZ PW. *Antimicrobial lipids at the skin surface*. J. Lipid Res, 2008, **49**, p 4-11.
30. EVANS HE. *Miller's anatomy of the Dog*. 3d ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1993, 1113 p.
31. FARCA AM, PIROMALLI G, MAFFEI F, RE G. *Potentiating effect of EDTA-Tris on the activity of antibiotics against resistant bacteria associated with otitis, dermatitis and cystitis*. Journal of Small animal Practice, 1997, **38**, p243-245.

32. GINEL PJ, LUCENA R, RODRIGUEZ JC, ORTEGA J. *A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats*. Veterinary Dermatology, 2002, **13**, 151-156.
33. GIRAO MD *et al.* *Malassezia pachydermatis isolated from normal and diseased external ear dogs : a comparative analysis*. Vet J, 2006 Nov, **172**(3), 544-548.
34. GOTTHELF LN. *Primary causes of ear disease, Factors that predispose the Ear to otitis externa*. In *Small animal ear diseases, an illustrated guide*. 2nd ed. St Louis : Elsevier Saunders, 2005, 112-125, 141-171.
35. GRONO LR. *Studies of the microclimate of the external auditory canal in the dog*. Res vet sci, 1970, **2**, p312-315.
36. GUEST JF, GREENER MJ, ROBINSON AC, SMITH AF. *Impacted cerumen : composition, production, epidemiology and management*. Q J Med, 2004, **97**, p 477-488.
37. HARVEY R. *Use of topical ear cleaners in small animals*. In Practice, March 2006, p131-135.
38. HARVEY RG, HARARI J, DELAUCHE AJ. *Pathologie de l'oreille du chien et du chat*. Edition Masson : Paris, 2002, 264p.
39. HAWKE M. *Update on cerumen and ceruminolytics*. Ear, Nose & Throat Journal, 2002, **81** (8 Suppl 1), p23-24.
40. HOEPFNER E, RENG A, SCHMIDT PC, eds. *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*. 5e edition, Aulendorf, Germany: Editio Cantor, 2002, 1737p.
41. HOFFER R.E. *Current Veterinary Therapy V.5e edition* Philadelphia, London, Toronto : W. B. Saunders Company, 1977, 848p.
42. HORNIGOLD R, GILLET D, KIVERNITI E, HARRIES M. *The management of otitis externa: a randomised controlled trial of a glycerol and ichthammol ribbon gauze versus topical antibiotic and steroid drops*. Eur Arch Otorhinolaryngol, Published online 7 mars 2008.
43. HUANG HP, LITTLE CJL, FIXTER LM. *Effects of fatty acids on the growth and composition of Malassezia pachydermatis and their relevance to canine otitis externa*. Research in Veterinary Science, 1993, **55**, p119-123.
44. HUANG HP, LITTLE CJL, FIXTER LM. *Lipid content of cerumen from normal dogs and otitic canine ears*. Research in Veterinary Science, 1998, **134**(15), p380-381.
45. HUANG HP, SHIH HM. *Use of infrared thermometry and effect of otitis externa on external ear canal temperature in dogs*. JAVMA, 1998, **213**(1), p76-79.
46. IGARASHI Y, SUZUKI J. *Cochlear ototoxicity of chlorhexidine gluconate in cats*, Arch Otorhinolaryngol, 1985, **242**(2), 167-176.
47. IMOKAWA G : *Lipid abnormalities in atopic dermatitis*. J. Am.Acad. Dermatol, 2001, **45** (Suppl.), p29-32.

48. JACOBSON LS. Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat. *Tydskr S Afr vet Ver*, 2002, **73**(4), p 162-170.
49. JO L 123 du 24.4.1998. Directive 98/8/CE du parlement européen et du conseil *concernant la mise sur le marché des produits biocides*.
50. KANTAS *et al.* *The use of trichloroacetic acid in the treatment of acute external otitis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, **264**, p9-14
51. KISS G, RADVANYI S, SZIGETI G. New combination for the therapy of canine otitis externa. *Microbiology of otitis externa*. *J Small Anim Pract*, 1997 Feb, **38**(2), 51-56.
52. KOWALSKI JJ. *The Microbial Environment of the Ear Canal in Health and Disease*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1988, **18**(4), p743-754.
53. KUMAR, ROMAN-AUERHAHN. Anatomy of the canine and feline ear. In GOTTHELF LN. *Small animal ear diseases, an illustrated guide*. 2nd ed. St Louis : ELSEVIER SAUNDERS, 2005, 1-21.
54. LEE AH, SWAIM SF, McGUIRE JA, HUGHES KS. Effects of Chlorhexidine Diacetate, Povidone Iodine and Polyhydroxine on Wound Healing in Dogs. *JAAHA*, 1988, vol **24**, p77-84.
55. LE HIR A, COHEN Y. *Pharmacie Galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Paris : Editions Masson, 2001, 402p.
56. LLOYD DH, BOND R, LAMPORT AI. *Antimicrobial activity in vitro and in vivo of a canine ear cleanser*. *Veterinary Record*, 1998, **143**, p111-112.
57. LLOYD DH, LAMPORT AI. *Evaluation in vitro de l'activité antimicrobienne de topiques cutanés et auriculaires chez le chien*. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1999, **34**, p259-263.
58. LLOYD DH, LAMPORT AI, GATTO H, REME C. *Potency of two ear cleansers in vitro against staphylococcus intermedius, Pseudomonas aeruginosa, Malassezia pachydermatis in 27 WSAVA congress*, Granada, 3-6octobre 2002, congress proceeding online.
59. LLOYD DH, VIAC J, WERLING D, REME CA, GATTO H. *Role of sugars in surface microbe-host interactions and immune reaction modulation*. *Vet Dermatol*, 2007, **18**(4), p197-204.
60. LOPEZ R. *What is the best treatment for impacted cerumen?* *J Fam Pract* 2002, **51**, p117.
61. LOUISIN F. *Etude critique des produits de médication familiale destinés aux affections ORL chez l'enfant*. Thèse Pharmacie, ParisV, 1995, 136p.
62. MALARD O, BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C, LEGENT F. *Pathologie acquise de l'oreille externe*. Oto-rhino-laryngologie, Editions Masson, 20-070-A10, 2005.
63. MANSFIELD PD. *Preventive Ear Care for Dogs and Cats*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1988, **18**(4), p845-859.

64. MANSFIELD PD, STEISS JE, BOOSINGER TR, MARSHALL AE. *The effects of four commercial ceruminolytic agents on the middle ear*. J Am Anim Hosp Assoc, 1997, **33**, 479-486.
65. MARIGNAC G. *Atlas des otites chez les carnivores domestiques*. Paris : MED'COM Editions, 2000, 118p.
66. MARTINDALE : *The complete drug reference*, Vol 1. 35th edition London : Pharmaceutical Press, 2007, 2190p.
67. MARTINI MC. *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*. Paris : TEC & DOC Editions, 2003, 401 p.
68. MASOOD A, MOUMOULIDIS I, RAY S, CHAWLA O, PANESAR J. *A randomised controlled trial comparing Triadcortyl® with 10% glycerine-ichthammol in the initial treatment of severe acute otitis externa*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008, **265**, p881-885.
69. MASUDA A, SUKEGAWA T, MIZUMOTO N, TANI H, MIYAMOTO T, SASAI K, BABA E. *Study of lipid in the ear canal in canine otitis externa with Malassezia pachydermatis*. J Vet Med Sci, 2000, **62**(11), p1177-1182.
70. MASUDA A, SUKEGAWA T, TANI H, MIYAMOTO T, SASAI K, MORIKAWA Y, BABA E. *Attachment of Malassezia pachydermatis to the ear dermal cells in canine otitis externa*. J Vet Med Sci, 2001, **63**(6), p667-669
71. McCUTCHEON's Emulsifiers and detergents, North American Edition, 2004, p.
72. MENDELSON CL, GRIFFIN CE, ROSENKRANTZ WS, BROWN LD, BOORD MJ. *Efficacy of Boric-Complexed Zinc and Acetic-Complexed Zinc Otic Preparations for Canine Yeast Otitis Externa*. Am Anim Hosp Assoc, 2005, **41**, p12-21.
73. MERCHANT SR. *Ototoxicity*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1994, **24**(5), p971-980.
74. MERCHANT SR. *Medically managing chronic otitis externa and media*. Veterinary medicine, june 1997, **92**(6), p518-534.
75. MERCHANT SR. *Microbiology of the ear of the dog and cat*. In GOTTHELF LN. *Small animal ear diseases, an illustrated guide*. 2nd edition St Louis : Elsevier Saunders, 2005, 187-201.
76. MILLS PC, AHLSTROM L, WILSON WJ. *Ototoxicity and tolerance assessment of TrisEDTA and polyhexamethylene biguanide ear flush formulation in dogs*. J. vet. Pharmacol. Therap. **28**,391-397.
77. MORRIS DO. *Medical therapy of otitis externa and otitis media*. Vet Clin Small Anim, 2004, **34**, p541-555.
78. NEHER A, GSTOTTNER M, NAGL M, SCHOLTZ A, GUNKEL AR. *N-chlorotaurine : a new safe substance for postoperative ear care*. Auris Nasus Larynx, March 2007, **34**(1), p19-22
79. NIELLOUD F, REME CA, FORTUNE R, LAGET JP, MESTRES G, GATTO H. *Development of an in vitro test to evaluate cerumen dissolving properties of several veterinary ear cleansing solutions*. J. Drug Deliv. Sci. Technol., 2004, **14:3**, 235-238.

80. NILSSEN E, WORMALD PJ, OLIVER S. *Glycerol and ichthammol : medicinal solution or mythical potion?* The Journal of Laryngology and Otology, avril 1996, vol **110**, p319-321.
81. NUTTAL T, COLE LK. *Ear cleaning: the UK and US perspective*, Veterinary Dermatology, 2004, **15**, p127-136.
82. PATA AS, OZTURK C, AKBAS Y, GORUR K, UNAL M, OZCAN C. *Has cerumen a protective role in recurrent external otitis?* Am J Otolaryngol 2003, **24**(209), p 209-212.
83. PATERSON S., PAYNE L. *Brainstem auditory evoked responses in 37 dogs with otitis media before and after topical therapy*, in 6th World Congress of Veterinary Dermatology, Hong Kong, 19-22 Novembre 2008.
84. REECE WO. *Physiology of domestic animals*. 2nd ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1997, 464 p.
85. REME CA, PIN D, COLLINOT C, CADIERGUES MC, JOYCE JA, FONTAINE J. *The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa*. Veterinary Therapeutics, spring 2006, **7**(1), p15-26.
86. ROTH L. *Pathologic changes in otitis externa. The Microbial Environment of the Ear Canal in Health and Disease*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1988, **18**(4), p755-764.
87. ROURA LOPEZ X, SABATE D, HOMEDES J. *Efficacy study of an Otic solution (Otoclean®) in the cleaning of the ear canal in dogs in 27 WSAVA congress*, Granada, 3-6octobre 2002, congress proceeding online.
88. ROWE RC, SHESKEY PJ, OWEN SC. *Handbook of pharmaceutical Excipients*. 5th edition: The Pharmaceutical Press, 2006, 918p.
89. RUDDY J, BICKERTON RC. *Optimum Management of the Discharging Ear*, in Drugs, 1992, **43:2**, 219-235.
90. SANCHEZ-LEAL J, MAYOS I, HOMEDES J, FERRER L. *In vitro investigation of ceruminolytic activity of variousotic cleansers for veterinary use*. Veterinary Dermatology, 2006, **17**, p 121-127.
91. SENECHAL G, BERTRAND JJ, MICHEZ E. *ORL, Ophthalmologie*. 4^e edition Paris : Masson, 1987, 205p.
92. SHARP JF, WILSON JA, ROSS L, *et al*. *Ear wax removal : A survey of current practice*. Br Med J, 1990, **301**, p1251-1253.
93. SINGER AJ, SAURIS ED, VICCELLIO AW. *Ceruminolytic Effects of Docusate Sodium : A Randomized, Controlled Trial*. Annals of Emergency Medicine, **36**(3), septembre 2000, p 228-232.
94. SPARKS TA, KEMP DT, WOOLEY RE, GIBBS PS. *Antimicrobial effect of combination of EDTA-TRIS and amikacin or neomycin on the microorganisms associated with otitis externa in dogs*. Veterinary Research Communications, 1994, **18**, p241-249.

95. STOUTH-GRAHAM M, KAINER RA, WHALEN LR, and MACY DW. *Morphologic measurements of the external horizontal ear canal of dogs*. Am. J. Vet. Res., 1990, **51**(7) : 990-994.
96. STROMBERG HE, AGREN MS. *Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers*. Br J Dermatol, 1984, **111**, p461-468.
97. TANZER H. *Use of a new drug for effective management of otitis externa in small animals*. Veterinary Medicine Small Animal clinician, 1971, p1082-1084
98. THORP MA, KRUGER J, OLIVER S, NILSSEN ELK, PRESCOTT CAJ. *The antibacterial activity of acetic acid and Burow's solution as topical otological preparations*. The Journal of Laryngology and Otology, octobre 1998, vol **112**, p925-928.
99. TOMA S, CORNEGLIANI L, PERSICO P, NOLI C. *Comparison of 4 fixation and staining methods for cytologic evaluation of ear canals with clinical evidence of ceruminous otitis externa*. Vet Clin Pathol, 2006 Jun, **35**(2), 194-198.
100. VIDAL 2007, *le dictionnaire*. 83^e édition, Issy-Les-Moulineaux : Editions VIDAL, 2007, 2556p.
101. WANG EW, JUNG JY, PASHIA ME, NASON R, SCHOLNICK S, CHOLE RA. *Otopathogenic Pseudomonas aeruginosa Strains as Competent Biofilm Formers*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, **131**, p983-989
102. WETTER L, AGREN MS, HALLSMAN G, *et al*. *Effects of zinc oxide in an occlusive, adhesive dressing on granulation tissue formation*. Scand J Plast Reconstr Surg 1986, **20**, p165-172.
103. WHATLEY VN, DODDS CL, PAUL RI. *Randomized clinical trial of docusate, triethanolamine polypeptide, and irrigation in cerumen removal in children*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, **157**, p1177-80.
104. WHITE PD. *Medical management of chronic otitis in dogs*. Compend Contin Educ Pract Vet 1999, **21**, p716-728.
105. WIEST L. *Chemical peels in aesthetic dermatology*. Hautarzt, 2004, **55**, p611-620
106. WILCKE JR. *Otopharmacology*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1988, **18**(4), p783-797.
107. WISHART DS, KNOX C, GUO AC, CHENG D, SHRIVASTAYA S, TZUR D, GAUTAM B, HASSANALI M. *Drugbank : A knowledgebase for drugs, drug actions, and drug targets* [en ligne], Mise à jour en janvier 2008, [<http://www.drugbank.ca/>], consulté le 10 juillet 2008.
108. XHAUFLAIRE-UHODA E, HAUBRECHTS C, PIERARD-FRANCHIMONT C, PIERARD GE. *Qualité de vie, émoullients et agents hydratants*. Rev Med Liege, 2006, **61**, p233-236.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille de notation du produit de nettoyage courant

| | |
|----------------|------|
| Nom du patient | Age |
| | Sexe |

| |
|---------------|
| Date |
| N° de dossier |

| |
|------------------|
| Nom du client |
| Prénom du client |

| | Oui | Non |
|----------------------|-----|-----|
| Otite bilatérale | | |
| Traitement en cours? | | |

Evaluation oreille gauche : Vetoquinol

| | Prurit (+, ++, +++) | Erythème (+, ++, +++) | Œdème conduit (+, ++, +++) | Rupture tympan (O/N) |
|-----------|---------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Semaine 0 | | | | |
| Semaine 1 | | | | |
| Semaine 2 | | | | |
| Semaine 3 | | | | |

Evaluation oreille droite : Nettoyant référence

| | Prurit | Erythème | Œdème conduit | Rupture tympan (O/N) |
|-----------|--------|----------|---------------|----------------------|
| Semaine 0 | | | | |
| Semaine 1 | | | | |
| Semaine 2 | | | | |
| Semaine 3 | | | | |

Examen neurologique

| | Démarche, posture | Nerfs craniens | Score BAER | Commentaires |
|-----------|-------------------|----------------|------------|--------------|
| Semaine 0 | | | | |
| Semaine 1 | | | | |
| Semaine 2 | | | | |
| Semaine 3 | | | | |

Annexe 2 : Grille de notation du produit céruminolytique

| | | |
|----------------|-------------|-----------------------|
| Nom du patient | Age Sexe | Date N° de dossier |
|----------------|-------------|-----------------------|

| | | |
|----------------------------|-----|-----|
| Nom du client | Oui | Non |
| Prénom du client | | |
| Otite bilatérale | | |
| Traitement en cours? | | |
| Deux tympans non-visibles? | | |

Avant le nettoyage

| | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|------|-------|
| | "-" | "+" | "++" | "+++" |
| Quantité de cérumen oreille gauche | | | | |
| Quantité de cérumen oreille droite | | | | |

| | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|------------|
| | Oreille gauche | Oreille droite | |
| Références photos vidéoscope | | | Score BAER |

Nettoyage

| | |
|--|----|
| | Ok |
| Produit Vetoquinol dans l'oreille gauche pendant x minutes | |
| Puis Flush oreille gauche avec 50 mL NaCl 0,09% | |
| Puis Flush oreille droite avec 50 mL NaCl 0,09% | |

Après le nettoyage

| | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|------|-------|
| | "-" | "+" | "++" | "+++" |
| Quantité de cérumen oreille gauche | | | | |
| Quantité de cérumen oreille droite | | | | |

| | | |
|------------------------------|----------------|----------------|
| | Oreille gauche | Oreille droite |
| Références photos vidéoscope | | |

| | | | |
|-------------------------|-----|-----|----------------|
| | Oui | Non | Perforé? (O/N) |
| Tympans gauche visible? | | | |
| Tympans droit visible? | | | |

| | |
|---------------------------|-------------------------------|
| Examen neurologique : | Noter les anomalies observées |
| Démarche (Ataxie, etc..?) | |
| Posture | |
| Nerfs crâniens | |
| Score BAER | |

Annexe 3 : Grille de notation du produit antiseptique

| | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Nom du patient | Age Sexe | Date N° de dossier |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|

| |
|-------------------------|
| Nom du client |
| Prénom du client |

N° de flacon testé :
(Etude en double aveugle)

| | Oui | Non |
|-------------------------------|-----|-----|
| Otite : bactéries au frottis? | | |
| Traitement en cours? | | |

Evaluation otite

| | Présence de bactéries à l'écouvillon? | Erythème (+, ++, +++) | Rupture tympan (O/N) |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Semaine 0 | | | |
| Semaine 1 | | | |
| Semaine 2 | | | |
| Semaine 3 | | | |

Résultats bactériologiques

| | Culture positive? (O/N) | Germe(s) identifiés | Nombres de colonies / germe |
|-----------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Semaine 0 | | | |
| Semaine 1 | | | |
| Semaine 2 | | | |
| Semaine 3 | | | |

Examen neurologique

| | Démarche, posture | Nerfs craniens | Score BAER | Commentaires |
|-----------|-------------------|----------------|------------|--------------|
| Semaine 0 | | | | |
| Semaine 1 | | | | |
| Semaine 2 | | | | |
| Semaine 3 | | | | |

Annexe 4 : Acide acétique

| | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|-------------------------|--|---|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | | SOURCE | |
| Acide acétique | | 200-580-7 | | R10 R35 | | (HOEFLNER et al., 2002) (MARTINDALE, 2007) (GOTTHOLF, 2005) (MANSFIELD, 1988) (THORP et al., 1998) (JACOBSON, 2002) (WILCKE, 1988) (COLE et al., 2003) (CHESTER, 1988) (HARVEY, HARARI, DELAUCHE, 2002) (WWHITE, 1999) (BENSEN, 1998) (MENDELSON, 2005) | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | | | | |
| Antiseptique/Astringent/Acidifiant | | 64-19-7 | | | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | | | |
| | | C2H4O2 | | | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | | | |
| Utilisé dans le nettoyage courant de nombreux types d'otites chez l'homme et les carnivores domestiques. Fabrication économique (dilution de vinaigre blanc dans l'eau à 1:1 ou 1:2). | | | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | | | |
| Nettoyant, asséchant otite | | 25 à 50 | | | | | |
| Action bactéricide | | 5 | | | | | |
| Action bactériostatique | | <5 | | | | | |
| Flush otite chez l'homme | | 2 | | | | | |
| Plaies et brûlures infectées par P. aeruginosa | | >5 | | | | | |
| Traitement, prévention otites par les levures | | 0,5-5 | | | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | | | | | |
| Actif contre Malassezia par l'abaissement du pH. Son action nettoyante et désquamante évacue les acides gras nécessaires au métabolisme et à la multiplication de Malassezia, ainsi que le facteur chimiotactique pour les PNN. Une solution à 2% est active contre Pseudomonas. L'acide acétique est létal in vitro pour Staphylococcus intermedius à une concentration de 0,5% en association avec 0,5% d'acide borique. Certaines solutions ont été utilisées pour éliminer le cérumen, et dans le traitement d'otites externes. Odeur de vinaigre, parfois déplaisante. | | | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | | | |
| Les fluoroquinolones sont inactivées en pH acide. Réaction avec les substances alcalines. | | | | | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | | | | | |
| | | | | | | | |
| SOLUBLE | | | | | | | |
| Soluble dans l'eau, l'éthanol, l'éther, le chloroforme, la glycérine, et les huiles estérifiées. Insoluble dans le disulfure de carbone. | | | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | | | |
| pH=2,4 (solution aqueuse à 1M) | | | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | | | |
| Irritation du conduit auditif parfois (si concentration > 5%). Otoxicité cochléaire chez le cochon d'Inde lors l'application directe dans l'oreille moyenne. Une solution à 5% diluée au demi ou au tiers serait sans danger pour l'oreille moyenne. L'application d'une solution contenant 1% d'acide acétique est plus douloureuse pour le chien, qu'une solution avec 1% d'acide borique et les mêmes excipients. | | | | | | | |

Annexe 5 : Acide azélaïque

| | | | |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Acide azélaïque | 204-689-1 | Non | (MARTINDALE, 2007) (WISHART, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CA \$ | | |
| Antiseptique;Kératolytique | 123-99-9 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C9H16O4 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans les traitements contre l'acné, et la rosacée. Essai sur les hyperpigmentations cutanées. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Traitement contre l'acné Traitement contre la rosacée | 20 (2x/j) 15 (2x/j) | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| <p>Cette substance est produite naturellement par <i>Malassezia furfur</i>, le vuire présente physiologiquement sur la peau. Elle empêche la croissance des bactéries responsables de l'acné et nettoie les pores cutanés. Cette action anti-bactérienne serait due à l'inhibition de la synthèse protéique des bactéries aéro- et anaérobies, notamment <i>Staphylococcus epidermidis</i> et <i>Propionibacterium acnes</i>.</p> <p>Cette substance inhibe de nombreuses réaction oxydatives enzymatiques des bactéries aérobies, et bloque la glycolyse des bactéries anaérobies.</p> <p>L'acide azélaïque est actif aussi bien sur des lésions inflammatoires que non inflammatoires.</p> <p>Il agit aussi en régularisant la kératinisation de l'épiderme et en limitant la formation de micro-comédons . Il réduit l'épaisseur de la stratum corneum en agissant sur la substance hyaline des kératinoctes.</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| MIC-ROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Irritation cutanée transitoire qui disparaît après quelques jours de traitement, sauf chez quelques patients. Rares cas chez l'homme d'hypo-pigmentation associée à une photosensibilisation. Ne pas appliquer sur les yeux, ni les muqueuses. | | | |

Annexe 6 : Acide benzoïque

| | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------------|---------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Acide benzoïque | | 200-618-2 | | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | | |
| Conservateur;Kératolytique;Antifongique | | 65-85-0 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | |
| | | C ₇ H ₆ O ₂ | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | |
| Utilisé comme antifongique local. | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | |
| Agent antifongique | | 3 (associé à l'acide salicylique à 3%) | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | | | |
| L'action bactéricide sur <i>Escherichia coli</i> dépend du pH et de la concentration en acide benzoïque. L'action fongistatique sur <i>Aspergillus niger</i> dépend de la concentration en acide benzoïque dans la phase aqueuse. Actif contre <i>Malassezia</i> par l'abaissement du pH. Son activité est optimale avec un pH compris entre 2,5 et 4,5, et il devient inactif à un pH>5. Inactif contre les spores. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| Action fongistatique améliorée vis-à-vis notamment d' <i>Aspergillus niger</i> avec ajout de propylène glycol. Action antifongique renforcée par la présence de salicylates. Activité antimicrobienne augmentée par l'ajout de prolamine. | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| Incompatible avec les métaux lourds ou alcalins. Le kaolin peut diminuer l'activité de conservateur. | | | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | | | |
| Gram + | | 100 | | | |
| Gram - | | 1600 | | | |
| Moissures | | 400-1000 (pH=3) 1000-2000 / (pH=5) | | | |
| Levures | | 1200 | | | |
| SOLUBILITE | | | | | |
| Soluble dans l'eau (0,29%), dans l'éthyl alcool. Sa solubilité dans l'eau augmente avec l'addition de substances alcalines comme le borax, ou le trisodium de phosphate. Soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, le benzène, l'acétone, le tétrahydrofur de carbone, le disulfure de carbone, et l'huile de turpentine. Peu soluble dans les éthers de pétrole, mais soluble dans la plupart des huiles volatiles et fixes. | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | |
| pH=2,8 (solution saturée) | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | |
| Légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. Dose toxique chez l'homme en application cutanée = 6mg/kg. Doute sur l'apparition d'urticaire comme effet secondaire indésirable. Les réactions de contact secondaires n'apparaissent que dans certaines localisations, généralement très variées. | | | | | |

Annexe 7 : Acide benzoïque esters d'alkyls en c12-c15

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Acide benzoïque, esters d'alkyles en C12-15 | | NUMERO EC 270-112-4 | | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE Emollient | | NUMERO CAS 68411-27-8 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé comme excipient huileux. | | | | | |
| UTILISATION | | | CONCENTRATION (%) | | |
| PROPRIETES TYPQUES Emollient | | | | | |
| SYNERGIE | | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | |
| INCOMPATIBILITE Protéger de la lumière. | | | pH EN SOLUTION | | |
| MICROORGANISME | | | CMI (µg/mL) | | |
| SOLUBILITE Insoluble dans l'eau, le glycérol et le propylène glycol. Soluble dans l'éthanol, l'acétone, l'éthyl acétate, l'isopropyl alcool, l'isopropyl myristate, l'isopropyl palmitate, la paraffine liquide, les huiles végétales, les silicones volatiles, la graisse. Complètement soluble dans la graisse et les huiles essentielles. | | | | | |

Annexe 8 : Alcool benzylique

| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | SOURCE | |
|---|--|---|--|---|--|
| Alcool benzylique Phenylcarbinol | | 202-327-6 100-51-6 | | (HOEPFNER, BENG, SCHMIDT, 2002) (COLE et al., 2006) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) | |
| CATEGORIE | | FORMULE CHIMIQUE | | PHRASE DE RISQUE | |
| Anesthésique local; Conservateur; Solvant | | C ₇ H ₈ O | | R20 R22 | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | |
| Conservateur Solvant Désinfectant | | > 3 > 5 10 | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | | |
| <p>Etude menée par Cole et al en 2006 sur l'action comparée de 3 solutions in vitro: 1-EDTA-tromethamine avec benzyl alcool, 2-EDT A-tromethamine sans benzyl alcool, 3-E au purifié.</p> <p>Action antibactérienne significative de la solution EDTA-tromethamine avec benzyl-alcool par rapport au deux autres solutions vis-à-vis de :</p> <p>Streptococcus beta-hémolytique : environ 0ct/ml, au bout de 15 minutes ; Pseudomonas aeruginosa : environ 0ct/ml au bout de 15 minutes ; Proteus spp : diminution d'environ 60% de la colonie au bout de 30 minutes</p> <p>Moins bonne action antibactérienne vis-à-vis de Staphylococcus spp pour la solution EDTA-tromethamine sans benzyl alcool qu'avec benzyl alcool ; Staphylococcus spp : diminution significative de 30% de la colonie au bout de 60 minutes avec le benzyl alcool.</p> <p>Possède une action anesthésique locale</p> <p>Activité antibactérienne optimale à pH=5, et faible au dessus de pH=8. De manière générale, l'activité vis-à-vis des Gram+ est supérieure à celle vis-à-vis des Gram-</p> <p>Actif contre les levures et moisissures.</p> | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| Augmente l'activité anti-bactérienne in vitro de l'EDTA-tromethamine vis-à-vis de staphylococcus spp notamment | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| L'action antimicrobienne est diminuée en présence de surfactants non ioniques comme le polysorbate 80, et surtout en présence d'aérosols d'hydroxybenzoate ou d'ammoniums quaternaires. <p>Le polyéthylène diminue fortement son activité.</p> <p>Incompatible avec les agents oxydants, les acides forts, la méthylcellulose et les graisses (accélère l'auto-oxydation).</p> <p>Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.</p> | | | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | | | |
| Candida albicans Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus Moississures, levures | | 2500 2000 2000 25 3500-5000 | | | |
| SOLUBILITE | | | | | |
| Peu soluble dans l'eau. Miscible avec l'éthanol, le chloroforme, l'éther, les graisses et les huiles. | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | |
| pH=7 en solution | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | |
| Toxicité cutanée chez le cochon d'Inde (LD50>5ml/kg). Symptômes: convulsions, paralysie, anesthésie. Irritation cutanée avec les solutions non diluées chez le cochon d'Inde, mais pas chez l'homme. 100ppm peuvent engendrer des effets systémiques. | | | | | |

Annexe 9 : Acide borique

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide borique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>238-139-2</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>10043-35-3</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>BH3O3</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>R60 R61</p> | <p>SOURCE</p> <p>(FIEDLER ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS, 2002) (GOTTFELF, 2005) (MENDLSOHN, 2005) (WILCKE, 1988) (BENSEN, 1998) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006)</p> |
| <p>CATEGORIE</p> <p>Astringent/Conservateur/Antiseptique</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p style="text-align: center;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé d'abord comme molécule tampon, l'acide borique possède une activité bactériode intéressante. L'acide borique est très largement utilisé comme conservateur.</p> | | | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Conservateur</p> | <p>CONCENTRATION (%)</p> <p>1-3</p> | | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Bactériode vis-à-vis des bactéries Pseudomonas. Plus ou moins bactériostatique vis-à-vis de Pyocyanus aeruginosa. Son mécanisme d'action est assez mal connu : Élimination des lipides de l'épithélium? Inactivation des protéines chitinares sécrétées par Malassezia? Actif contre Malassezia par l'abaissement du pH. Il assèche aussi le conduit la paroi des cellules. L'inflammation est alors réduite. Létal in vitro pour Staphylococcus intermedius à une concentration de 0.5% en association avec 0.5% d'acide acétique. Une solution contenant : eau déminéralisée, méthylparaben (500 ppm), propylparaben (100 ppm), et propylène glycol à 1%, du gluconate de zinc, de la L-lysine, laurine, et 1% d'acide borique est significativement plus efficace pour diminuer le nombre de Malassezia lors d'otite chez le chien qu'une même solution avec de l'acide acétique à 1% ou un placebo ne contenant que les excipients.</p> | | | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Précipite avec les métaux alcalins, les bases fortes et les hydroxydes. Réaction violente avec le potassium et les acides anhydriques.</p> | | | |
| <p>SOLUBILITE</p> <p>Miscible avec l'eau, l'éthanol, la glycérine, l'eau, les huiles. Solubilité dans l'eau augmentée par l'ajout d'acide hydrochlorique, citrique ou tartarique.</p> | | <p>PHEN SOLUTION</p> <p>pH=3,5-4,1 (solution aqueuse à 5%)</p> | |
| <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Toxicité à partir d'une dose >1500 mg/kg chez l'enfant. Auteurs ne s'accordent pas sur le rapport bénéfice/risque à l'utilisation de l'acide borique. Pas de risque d'effets secondaires systémiques suite à une application cutanée sur peau saine. Mais toxicité considérée comme moyenne. Pas de carcinogénéicité. Les risques sont présents lorsque la peau est ulcérée, ou lors de plaie.</p> | | | |

Annexe 10 : Acide distéarique

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Acide distéarique Diester avec glycérol</p> <p>CATEGORIE</p> | <p>NUMERO EC 215-359-0</p> <p>NUMERO CAS 1323-83-7</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C39H76O5</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (HOEPLNER, RENG, SCHMIDT, 2002)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> | <p>MICROORGANISME</p> | | |
| <p>UTILISATION</p> | <p>CONCENTRATION (%)</p> | | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES Contient moins de 0,5% de glycérol libre, 10% de monoesters, 80% de diesters.</p> | <p>SOLIBILITE</p> | | |
| <p>SYNERGIE</p> | <p>PHEN SOLUTION</p> | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | | |

Annexe 11 : Acide édétique

| | | | | | |
|---|--|--------------------------|--|-------------------------|-----------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Acide édétique (EDTA) | | 200-449-4 | | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| Antiseptique/Anti-oxydant | | 60-00-4 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | SOLUBILITE | pH EN SOLUTION |
| | | C10H16N2O8 | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | |
| Utilisé en cas d'otites bactériennes réfractaires aux traitements antibiotiques usuels. | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | |
| Anti-oxydant (synergie avec anti-oxydants réels) Conservateur (synergie) | | 0,005-0,1 0,10-10,1 | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | | |
| <p>Actif contre les bactéries, surtout les Gram- (Pseudomonas aeruginosa, levures, champignons) ; fragilise la paroi des bactéries par chélation des minéraux comme le calcium et le magnésium. La paroi devient alors poreuse et plus perméable aux antibiotiques. Cette activité seule est insuffisante.</p> <p>Pas d'action reconnue sur les levures, notamment <i>Candida albicans</i>.</p> <p>Etude menée par Cole et al en 2008 sur l'action comparée de 3 solutions in vitro: EDTA-trométhamine avec benzy) alcool, EDTA-trométhamine sans benzy) alcool, eau purifiée.</p> <p>Action antibactérienne significative de la solution EDTA-trométhamine avec benzy)alcool par rapport au deux autres solutions vis-à-vis de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Streptococcus beta-hémolytique : environ 0ct)ml, au bout de 15 minutes ; Pseudomonas aeruginosa : environ 0ct)ml, au bout de 15 minutes ; Proteus spp : diminution d'environ 80% de la colonie au bout de 30 minutes Moins bonne action antibactérienne vis-à-vis de Staphylococcus spp pour la solution EDTA-trométhamine sans benzy) alcool qu'avec benzy) alcool ; Staphylococcus spp : diminution significative de 30% de la colonie au bout de 60 minutes avec le benzy) alcool. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| <p>Augmente l'action bactéricide de quelques désinfectants comme le chloroxylenol.</p> <p>Si la chlorhexidine est appliquée 5 minutes avant l'antibiotique, celle-ci permet une meilleure pénétration de cet antibiotique.</p> <p>Limite les phénomènes de résistances.</p> <p>Synergie avec l'amykacine, la néomycine.</p> <p>Synergie avec le benzy) alcool, benzalkonium chlorure, bronopol, oestrimide, les parabènes, les phénols (surtout le chloroxylenol).</p> | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| Incompatible avec les métaux bi- ou trivalents. | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | |
| Bien tolérée en général. | | | | | |

Annexe 12 : Hexamidine isetionate

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p style="text-align: center;">NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Glycérol (Glycérine)</p> <p style="text-align: center;">CATEGORIE</p> <p>Adoucissant, Conservateur, Emollient, Humidifiant, Solvant, Céraminolytique</p> | <p style="text-align: center;">NUMERO EC</p> <p>200-289-5</p> <p style="text-align: center;">NUMERO CAS</p> <p>56-81-5</p> <p style="text-align: center;">FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₃H₈O₃</p> | <p style="text-align: center;">PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p style="text-align: center;">SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESWEY, OWEN, 2008) (HOEPPNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (SENECHAL, MICHEZ, 1987) (JACOBSON, 2002) (MANSFIELD, 1988) (WILCOKE, 1988)</p> |
| <p style="text-align: center;">APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisée dans les formulations topiques comme les crèmes et les émulsions. Est utilisé comme solvant de l'indinavir pour les topiques oculaires.</p> | | <p style="text-align: center;">MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p style="text-align: center;">UTILISATION</p> <p>Conservateur Emollient Humidifiant Agent adoucissant dans les solutions alcooliques</p> | <p style="text-align: center;">CONCENTRATION (%)</p> <p><20 <=30 <=30 <=20</p> | | |
| <p style="text-align: center;">PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>La glycérine boratée ramollit le cérumen. Son pouvoir céraminolytique est supérieur à celui des huiles minérales mais inférieur à celui du propylène glycol.</p> | | | |
| <p>SOLUBILITE</p> <p>A 20°C, elle est pratiquement insoluble dans le benzène, le chloroforme, les huiles, l'éther, le naphtal. Légerement soluble dans l'acétone. Soluble dans le méthanol, l'eau, l'éthanol à 95%, dans l'éther (1 pour 500), et l'acétate d'éthyle (1 pour 11).</p> | | | |
| <p>pH EN SOLUTION</p> | | | |
| <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Considéré comme non irritant en général. Irritation du conduit auditif par fois.</p> | | | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Risque d'explosion a vec certains agents oxydants (trioxyde de chromium, le chlorate de K+, permanganate de K+). Apparition d'une coloration noire a vec la lumière, l'oxyde de zinc, ou le nitrate de bismuth. Coloration brune des solutions contenant des phénols, des salicylates et des tanins. Formation a vec l'acide borique d'acide glycosboronique, plus fort.</p> | | | |

Annexe 13 : Acide lactique

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide lactique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>200-018-0</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>50-21-5</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₃H₆O₃</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (HOEPRNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (GOTTHELF, 2005) (COLE, et al 2003)</p> |
| <p>CATEGORIE</p> <p>Acidifiant;Humidifiant;Tampou;Keratolytique</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé dans les produits cosmétiques principalement pour ses effets adoucissants sur la peau, comme stabilisateur de l'urée, et contre les verrues. Aussi employé dans la fabrication de microsphères biodégradables à relargage progressif. Le lactate de sodium est utilisé comme humidifiant, tampou.</p> | | | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Topique</p> | <p>CONCENTRATION (%)</p> <p>0,015 -0,6</p> | <p>SOLUBILITE</p> <p>Soluble avec l'éthanol (95%), l'éther, l'eau, la glycérine. Insoluble dans le chloroforme et le benzène.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> <p>Le lauryl lactate est un très bon émulsifiant. Actif contre Malassezia par l'abaissement du pH. Est moins volatile que l'acide acétique et donc persiste plus longtemps localement.</p> | | | |
| <p>SYNERGIE</p> <p>Action synergique sur l'action de certaines substances médicamenteuses.</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec les agents oxydants, l'iode, l'albumine. Réaction violente avec l'acide nitrique et l'acide hydrofluorique. Le lactate de sodium est inefficace en présence de sa vois.</p> | | | |
| <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Aucune toxicité dans les concentrations habituelles de 1%. Le passage transcutané n' pas été démontré. Aucune carcinogénicité, tératogénicité, ou mutagénicité démontrée. L'application répétées d'une solution à 60% de lactate de potassium sur des lapins n'a pas provoqué d'irritation cutanée.</p> | | | |

Annexe 14 : Acide linoléique

| | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|-------------------------|--|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | | SOURCE | |
| Acide acétique | | 200-580-7 | | R10 R35 | | (HOEPFNER et al., 2002) (MARTINDALE, 2007) (GOTTFELD, 2005) (MANSFIELD, 1988) (JACOBSON, 2002) (THORP et al., 1998) (COLE et al., 2003) (WILCKE, 1988) (CHESTER, 1988) (WHITE, 1989) (HARVEY, HARARI, DELAUCHE, 2002) (BIENSEN, 1988) | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | | | | |
| Antiseptique/Astringent/Acidifiant | | 64-19-7 | | | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | | | |
| | | C2H4O2 | | | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | | | |
| Utilisé dans le nettoyage courant de nombreux types d'otites chez l'homme et les carnivores domestiques. Fabrication économique (dilution de vinaigre blanc dans l'eau à 1:1 ou 1:2). | | | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | | | |
| Nettoyant, asséchant otite | | 25 à 50 | | | | | |
| Action bactériocide | | 5 | | | | | |
| Action bactériostatique | | < 5 | | | | | |
| Plush otite chez l'homme | | 2 | | | | | |
| Plaies et brûlures infectées par P. aeruginosa | | > 5 | | | | | |
| Traitement, prévention otites par les levures | | 0,5-5 | | | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | | | | |
| Actif contre Malassezia par l'abaissement du pH. Son action nettoyante et désquamante évacue les acides gras nécessaires au métabolisme et à la multiplication de Malassezia, ainsi que le facteur chimiotactique pour les FPN. Une solution à 2% est active contre Pseudomonas. L'acide acétique est létal in vitro pour Staphylococcus intermedius à une concentration de 0,5% en association avec 0,5% d'acide borique. Certaines solutions ont été utilisées pour éliminer le cérumen, et dans le traitement d'otites externes. Cœur de vinaigre, parfois déplaisante. | | | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | | | |
| Les fluoroquinolones sont inactivées en pH acide. Réaction avec les substances alcalines. | | | | | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | | | | | |
| | | | | | | | |
| SOLUBILITE | | | | | | | |
| Soluble dans l'eau, l'éthanol, l'éther, le chloroforme, la glycérine, et les huiles estérifiées. Insoluble dans le disulfide de carbone. | | | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | | | |
| pH=2,4 (solution aqueuse à 1M) | | | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | | | |
| Irritation du conduit auditif parfois (si concentration > 5%). Otoxicité cochléaire chez le cochon d'Inde lors l'application directe dans l'oreille moyenne. Une solution à 5%, diluée au demi ou au tiers serait sans danger pour l'oreille moyenne. L'application d'une solution contenant 1% d'acide acétique est plus douloureuse pour le chien qu'une solution avec 1% d'acide borique et les mêmes excipients. | | | | | | | |

Annexe 15 : Acide linoléique

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Acide linoléique</p> <p>CATEGORIE Acide gras</p> | <p>NUMERO EC 207-334-8</p> <p>NUMERO CAS 483-40-1</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C18H30O2</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Peu d'utilisation par voie topique.</p> | | <p>MICROORGANISME CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE Pratiquement insoluble dans l'eau. Très soluble dans l'acétone, l'alcool déshydraté, l'hexane et le méthyl-alcool.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES Aucune activité par voie topique sur le psoriasis chez l'Homme.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE Protéger de la lumière.</p> | | | |

Annexe 16 : Acide malique

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide malique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>230-022-8</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>6915-15-7</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₄H₅O₅</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (GOTTHELF, 2005) (WILCKE, 1988)</p> |
| <p>CATEGORIE</p> <p>Acidifiant, Agent thérapeutique, Anti-oxydant, Aromatisant, Chélateur, Tampon</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CIMI (µg/mL)</p> | |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé dans un premier temps pour son action tampon en solution, il a révélé un pouvoir germicide intéressant. Combiné avec l'acide benzoïque et l'acide salicylique pour traiter les ulcères, les brûlures, et les plaies.</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Soluble dans l'acétoïne (1 pour 5,0), dans l'éther diéthylique (1 pour 119), dans l'éthanol à 95% (1 pour 2,6), dans le méthanol (1 pour 1,2), dans le propylène glycol (1 pour 1,9) et dans l'eau (1 pour 1,5-2). Insoluble dans le benzène.</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>PH EN SOLUTION</p> <p>pH=2,35 dans une solution aqueuse à 1% à 25°C.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Très vite dégradé par les microorganismes aérobies et anaérobies. Actif contre <i>Malassezia</i> par l'abaissement du pH.</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Des concentrations élevées peuvent être irritantes.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>L'acide malique est rapidement dégradé par de nombreuses bactéries aéro- et anaérobies. Les conditions humides et chaudes doivent être évitées. Peut réagir avec des matériaux oxydants.</p> | | | |

Annexe 17 : Acide oléique

| | | | | |
|---|--|--|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide oléique</p> | <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide oléique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>204-007-1</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(HUANG, LITTLE, FIXTER, 1993) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006)</p> |
| <p>CATEGORIE</p> <p>Antifongique; Agent émulsifiant; Fa vorisant la pénétration cutanée</p> | <p>NUMERO CAS</p> <p>112-80-1</p> | <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C18H34O2</p> | <p>MICROORGANISME</p> | <p>CMI (µg/mL)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Agent émulsifiant très utilisé pour augmenter la pénétration cutanée de substances actives.</p> | | <p>CONCENTRATION (%)</p> <p>dés 0,005</p> | <p>SOLUBILITE</p> <p>Miscible avec le benzène, le chloroforme, l'éthanol (95%), l'éther, l'hexane, les huiles fixes et volatiles. Pratiquement insoluble dans l'eau.</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Mycostatique in vitro</p> | <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Mycostatique in vitro sur les larges colonies de Malassezia pachydermatis cultivées sur Milieu de Sabouraud. L'apport de l'acide oléique dans le milieu modifierait la composition de la membrane des levures et serait à l'origine d'une modification de la composition des Malassezia en acides gras insaturés.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> <p>pH=4,4</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Faible irritation cutanée modérée. Ne pas appliquer sur les yeux.</p> | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec l'aluminium, le calcium, les métaux lourds, les solutions d'iode, l'acide perchlorique, et les agents oxydants. L'acide oléique réagit avec les agents alcalins en formant un savon. Protéger de la lumière, de l'humidité et de la chaleur.</p> | | | | |

Annexe 18 : Acide salicylique

| | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Acide salicylique | 200-712-3 | Non | (HOEPFNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (MARTINDALE, 2007) (GOTTHALF, 2005) (COLE et al, 2003) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Anti-fongique; Antiseptique; Kérotolytique | 69-72-7 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C7H6O3 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisés dans le traitement des verrues, des cals, d'excès de corne, de psoriasis, d'ichtyose, d'acné et de pellicules. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| Traitement des verrues Solution colloïdale contre les cals et l'excès de corne Emplâtre contre les cals et l'excès de corne Traitement de l'hyperkératose, sans effet caustique | | 3-60 12-17,6 12-40 2-6 | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Action antifongique locale, contre les Malassezia par l'abaissement du pH. | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Très soluble dans l'éther, l'eau bouillante, l'éthyl alcool, l'acétone. Peu soluble dans le chloroforme, les huiles, le glycérol. Très peu soluble dans l'eau froide et le benzène. Sa solubilité augmente avec le phosphate de sodium, le borax, les citrates ou acétates alcalins. | | | |
| PH EN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Provoque une vasoconstriction cutanée équivalente à celle de l'hydrocortisone. Irritation cutanée légère, avec prurits dermatite de contact. Effets systémiques lors d'application prolongée, et/ou sur de larges surfaces et/ou sur une peau abîmée, inflammée. Les salicylés peuvent potentialiser la toxicité de la gentamycine. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible en solution avec les sels ferreux, l'iode. | | | |

Annexe 19 :Acide sapiénique

| | | | |
|---|--------------------------|--|--------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Acide sapiénique | NUMERO EC | SOURCE (DRAKE et al., 2008) | PHRASE DE RISQUE |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | MICROORGANISME Staphylococcus aureus | CMI (µg/mL) 30 |
| PROPRIETES TYPQUES L'acide sapiénique est un lipide présent physiologiquement à la surface de la peau qui présente une activité antibactérienne vis-à-vis de quelques Gram +, mais pas vis-à-vis des Gram - ou des levures. | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| PH EN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| SYNERGIE Action bactéricide augmentée en présence d'éthanol contre une souche de Staphylococcus aureus résistante à la méthicilline. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |

Annexe 20 : Acide trichloroacétique

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p style="text-align: center;">NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Acide trichloroacétique</p> <p style="text-align: center;">CATEGORIE</p> <p>Astringent/Causaïque</p> | <p style="text-align: center;">NUMERO EC</p> <p>200-927-2</p> <p style="text-align: center;">NUMERO CAS</p> <p>76-03-9</p> <p style="text-align: center;">FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₂HCl₃O₂</p> | <p style="text-align: center;">PHRASE DE RISQUE</p> <p>R35 R50 R53</p> | <p style="text-align: center;">SOURCE</p> <p>(KANTAS et al., 2007) (WIEST, 2004)</p> |
| <p style="text-align: center;">APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé pour retirer les tabouages, et l'épilation de la peau.</p> | | <p style="text-align: center;">MICROORGANISME</p> <p style="text-align: center;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p style="text-align: center;">UTILISATION</p> <p>Épilation Solution auriculaire</p> | <p style="text-align: center;">CONCENTRATION (%)</p> <p>10-35 <5</p> | <p style="text-align: center;">SOLUBILITE</p> <p>Très soluble dans l'eau, l'alcool, le dichlorométhane.</p> | |
| <p style="text-align: center;">PROPRIETES TYPQUES</p> <p>Inactive les médiateurs de l'inflammation : assèche et diminue l'œdème du conduit. Diminuerait le pH au sein de l'oreille externe ; potentielle action bactériocide. Une étude a comparé une solution à 5% de trichloroacétique (TCA) avec Synalar ND (Antibiotique et AIS) appliquées chez l'homme lors d'otite externe aiguë. Les résultats ont montré une guérison pour tout le groupe TCA, avec amélioration de l'inflammation et guérison beaucoup plus rapides que pour le groupe contrôle.</p> | | <p style="text-align: center;">PHEN SOLUTION</p> | |
| <p style="text-align: center;">SYNERGIE</p> | | <p style="text-align: center;">TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Excellente tolérance du produit, même pour lors de rupture tympanique. Chute des poils ou conduit auditif Léger erythème chez 20,5% des patients de l'étude disparaissant au fil des jours.</p> | |
| <p style="text-align: center;">INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 21 : Aldioxa

| | | | |
|---|--------------------------------|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE Aldioxa | NUMERO EC 226-964-4 | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (MARTINDALE, 2007) (Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, 2001) |
| CATEGORIE AstringentKératolytique | NUMERO CAS 5579-81-7 | MICROORGANISME | |
| FORMULE CHIMIQUE CAHTAINI05 | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Présent dans de nombreuses formulations pour les problèmes cutanés et intestinaux. | | CMI (µg/ml) | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | SOLUBILITE | |
| PROPRIETES TYPQUES Equivalent à l'alloimone. Activité antipeptique et neutralisante pour les ulcères gastriques. Propriété obésisante de l'alloimone. | | | |
| SYNERGIE | | pH EN SOLUTION | |
| INCOMPATIBILITE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |

Annexe 22 : Allantoïne

| | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Allantoïne | | NUMERO EC 202-592-8 | | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE Astringent/Kératolytique | | NUMERO CAS 97-59-6 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE C4H8N4O3 | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisée dans des préparations pour toutes sortes de problèmes dermatologique ou ano-rectaux. | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | |
| | | | | | |
| PROPRIETES TYPQUES A été décriée comme inefficace dans le traitement du psoriasis par la FDA, aux Etats-Unis. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| | | MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | | | |
| SOLUBILITE Peu soluble dans l'eau. Très peu soluble dans l'éthanol. | | | | | |
| PH EN SOLUTION | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | |

Annexe 23 : Aloe vera

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Aloe vera (extrait de)</p> <p>CATEGORIE Hydratant</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>NUMERO CAS 8001-97-6</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisée dans le traitement des brûlures, des plaies, de l'acné, du psoriasis, des arthrites, du diabète, de l'hyperlipidémie, des ulcères, et de l'herpès-génital. Cependant rien de scientifique n'a été démontré.</p> | | <p>MICROORGANISME CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 24 : Bis (D-gluconato-01,02) zinc

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Bis(D-gluconato-01,02)zinc (Zinc gluconate)</p> <p>CATEGORIE Antifongique</p> | <p>NUMERO EC 224-738-9</p> <p>NUMERO CAS 4488-02-4</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C12H22O14Zn</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MENDELSON, 2006)</p> |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Une étude épidémiologique, en double aveugle, aléatoire, a comparé trois solutions nettoyantes auriculaires sur des chiens présentant une otite externe bilatérale avec présence de levures du genre Malassezia. Ces solutions contenaient toutes les trois les molécules suivantes : eau déminéralisée, méthyparabén (300 ppm), propylparabén (100 ppm), et propylène glycol à 1%. La solution placebo solution ne contenaient que ces molécules, alors que les autres solutions contenaient en plus du gluconate de zinc, de la L-lysine, laurine, et soit 1% d'acide acétique (solution ZGA) soit 1% d'acide borique (solution ZGB). En conclusion, la solution ZGB est significativement plus efficace contre les otites à Malassezia que la solution ZGA ou placebo, mais elle ne diminue pas l'inflammation du conduit.</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'eau. Très peu soluble dans l'alcool. | | | |
| PHEN SOLUTION | | | |
| pH=5,5-7,5 (solution aqueuse à 1%) | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |

Annexe 25 : Borax

| | | | |
|--|---|-------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Borax Sodium borate | Borax | R60 R61 | (HOEPFNER, REING, SCHMIDT, 2002) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Emulsifiant/Astringent doux | 1303-96-4 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Bain de bouche, nettoyant auriculaire Solution ophtalmique | 0,3 0,03-1 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| Dissout les protéines et saponifie les graisses. A des propriétés astringentes et bactériostatiques. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Incompatible avec les acides et avec les sels métalliques et alcaloïdes. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec les acides et avec les sels métalliques et alcaloïdes. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'eau chaude, la glycérine, l'eau à 15°C (1 pour 25). Insoluble dans l'alcool (96% et 99,5%). | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| pH=9,9 (solution aqueuse à 4%) | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Effets toxiques démontrés sur les enfants, notamment les bébés. Alopécie remarquée chez un homme de 50 ans traité à l'acide borique. Dans les solutions aqueuses, l'acide borique est systématiquement absorbé par la peau et est lentement excrété. | | | |

Annexe 26 : Butane-1,3-diol

| | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Butane-1,3-diol (Butylene glycol) | 208-529-7 | Non | (HOEPRNER, RENG, SCHMIDT, 2002) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Conservateur, Solvant | 107-588-0 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C4H10O2 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| | | MICROORGANISME | |
| | | | |
| | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| UTILISATION | | SOLUBILITE | |
| | | Soluble dans l'eau. | |
| CONCENTRATION (%) | | | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| <p>Inhibe la croissance de Pseudomonas aeruginosa, d'Escherichia coli de Salmonella typhosa, mais pas de Staphylococcus aureus.</p> <p>Inhibe la croissance des champignons à partir d'une concentration de 16,7%.</p> <p>Bon solvant pour beaucoup de substances médicamenteuses comme les oestrogènes.</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Ses effets bactériostatiques sont favorisés lorsque sa concentration atteint 8% dans une émulsion huile/eau. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Pas de recul suffisant pour le moment, mais a priori quelques cas d'allergies ont été démontrés chez l'homme. | | | |
| Sur dans les concentrations utilisées en cosmétologie. | | | |

Annexe 27 : Butylated hydroxytoluène

| | | | | |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | SOURCE (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| Butylated hydroxytoluene | | 204-881-4 | | |
| | | NUMERO CAS 123-37-0 | | |
| CATEGORIE | | FORMULE CHIMIQUE | | PHRASE DE RISQUE Non |
| Anti-oxydant | | C16H24O | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | |
| Utilisé comme anti-oxydant pour prévenir le rancissement oxydatif des graisses et des huiles, et pour prévenir la perte d'activité des vitamines liposolubles. | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | |
| Anti-oxydant pour les huiles | | 0,02 | | |
| Anti-oxydant pour les huiles essentielles | | 0,02 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | | |
| Cet anti-oxydant évite le rancissement des huiles, mais a aussi une action antimicrobienne. Possède une action anti-virale ; utilisé dans le traitement de l'herpès labial. | | | | |
| SOLUBILITE | | | | |
| Pratiquement insoluble dans l'eau, la glycérine, le propylène glycol. Soluble dans l'alcool, les huiles végétales. Très soluble dans l'acétone, le benzène, l'alcool (95%), l'éther, le méthanol, le toluène, les huiles minérales et fixes. | | | | |
| PH EN SOLUTION | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | |
| Non irritant et non sensibilisant si employé aux doses habituelles. | | | | |
| SYNERGIE | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | |
| Incompatible avec d'autres agents anti-oxydants, les sels ferriques. Les métaux peuvent diminuer son action anti-oxydante. Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité. | | | | |

Annexe 28 : Capsaïcine

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Capsaïcine</p> <p>CATEGORIE Anti-prurigineux</p> | <p>NUMERO EC 206-969-8</p> <p>NUMERO CAS 404-65-4</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C18H27NO3</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (PHARMACORAMA)</p> |
| <p style="text-align: center;">APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>La capsaïcine est utilisée dans des crèmes locales pour soulager la douleur nerveuse périphérique et le prurit violent. Les pommades et les baïns pour le soulagement des muscles douloureux contiennent de la capsaïcine sous forme d'extrait huileux.</p> | | <p style="text-align: center;">MICROORGANISME</p> <p style="text-align: right;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p style="text-align: center;">UTILISATION</p> | | <p style="text-align: center;">SOLUBILITE</p> <p>Faiblement soluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène et le chloroforme.</p> | |
| <p style="text-align: center;">PROPRIETES TYPQUES</p> <p>Cette substance, trouvée naturellement dans le piment rouge, a une action biphasique. Elle stimule en premier les récepteurs à la chaleur, appelés TRPV1, provoquant de la douleur et ensuite, par contact prolongé, les désensibilise et provoque un effet analgésique. Le traitement typique implique l'application d'un anesthésiant jusqu'à ce que la zone soit engourdie. Ensuite la capsaïcine est placée sur la zone de l'épiderme concernée par le traitement.</p> | | <p style="text-align: center;">pH EN SOLUTION</p> | |
| <p style="text-align: center;">SYNERGIE</p> | | <p style="text-align: center;">TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Le manipulateur du produit doit porter des gants et une protection de visage.</p> | |
| <p style="text-align: center;">INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 29 : Chlorhexidine

| | | | |
|---|-----------|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| Chlorhexidine | | 200-239-7 | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | |
| Antiseptique/Astringent/Conservateur | | 55-68-1 | |
| FORMULE CHIMIQUE | | C22H30O2N10 | |
| APPLICATION POUR LES TOPQUES | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| Asepsie de la peau | | 0,5 dans 70% v/v d'éthanol | |
| Asepsie de l'oreille | | 0,05 | |
| Asepsie de la peau (scrubs en association avec des détergents) | | 4 | |
| Nettoyage du conduit auditif (flush) | | 1 | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| <p>La chlorhexidine et ses sels sont actifs contre les bactéries Gram + et Gram -.</p> <p>Les sels sont bactéricides même à basse concentration.</p> <p>Certains types de Proteus et Pseudomonas sont peu sensibles, notamment Pseudomonas aeruginosa à la concentration de 0,05%.</p> <p>Les bactéries acido-résistantes, les spores bactériennes, certains champignons sont insensibles.</p> <p>La chlorhexidine peut avoir une activité antibactérienne résiduelle jusqu'à 48h après l'application.</p> <p>Elle n'est pas inactivée par la présence de composés organiques (comme du pus) contrairement à la povidone iodine et au chlorure de benzalkonium.</p> <p>Une solution de chlorhexidine à 0,5% retarde dépendant l'épithélialisation des plaies du 7e au 14e jour par rapport aux solutions de chlorhexidine 0,1%, povidone iodine 1% et 10%, polyhydroxime solution 10% et 100% et à de l'eau salée. Mais, au bout du 21 jours, l'épithélialisation est dentique pour toutes les solutions (sauf la povidone iodine 10% qui accuse un retard).</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| <p>Le chlorure de benzalkonium, le benzyl-alcool, le bronopol, l'acide édélique, le phényléthanol, et le phényl propanol ont une action synergique vis-à-vis de Pseudomonas aeruginosa.</p> <p>La chlorhexidine est compatible avec de nombreux détergents, antibiotiques, sulfonamides, purgés.</p> | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| <p>Inactivée par la présence de composés organiques, mais moins que la povidone iodée.</p> <p>Précipitation possible lors de la présence d'acides inorganiques, de certains acides organiques, et de sels.</p> <p>Chlorhexidine incompatible avec les savons.</p> <p>Les sels de chlorhexidine sont peu compatibles avec des concentrations fortes en surfactants, avec des substances visqueuses comme l'acacia, l'alginate de sodium, le carboxyméthylcellulose sodium, l'amidon et le tragacanthé.</p> <p>L'otoxicité de la chlorhexidine est nettement accrue par la présence de certains détergents non ioniques ou cationiques comme le cétrimide.</p> | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | SOURCE | |
| Non | | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (IGARASHI Y, SUZUKI J, 1986) (MANSFIELD, 1988) (JACOBSON, 2002) (CHESTER, 1988) (MERCHANT, 1994) (LEE et al., 1988) (HARVEY, HARARI, DELAUCHE, 2002) (AMBER, SWAIN, 1984) | |
| MICROORGANISME | | CFU (µg/mL) | |
| Bacillus spp | 1-3 | | |
| Clostridium spp | 1,8-70 | | |
| Corynebacterium spp | 5-10 | | |
| Staphylococcus spp | 0,5-6 | | |
| Streptococcus faecalis | 2000-5000 | | |
| Streptococcus spp | 0,1-70 | | |
| Escherichia coli | 2,5-7,5 | | |
| Klebsiella spp | 1,5-12,5 | | |
| Proteus spp | 3-100 | | |
| Pseudomonas spp | 3-60 | | |
| Salmonella spp | 1,8-15 | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Les sels de chlorhexidine peuvent précipiter lorsque leur concentration dépasse 0,06%. | | | |
| PHEN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| <p>Le passage transcutané est insuffisant pour provoquer des effets secondaires systémiques.</p> <p>De très rares cas d'hypersensibilité ont été remarqués, mais une application quotidienne de chlorhexidine 1% peut créer une hyperémie locale.</p> <p>La chlorhexidine est cytotoxique tant au niveau du vestibule que de la cochlée, avec fibrose et dégénérescence des épithéliums sensoriels.</p> <p>Une étude sur une population de 12 chats, a montré l'effet ototoxique de la chlorhexidine à 0,05 et 2% sur la cochlée de tous les chats exposés trois fois à une instillation de la solution au niveau de l'oreille moyenne. Ceux-ci présentaient, dès 7 jours après la dernière instillation, une dégénérescence des cellules ciliées de l'organe de Corti pour la solution à 2% et une dégénérescence plutôt de type intracellulaire pour la solution à 0,05% ; la surface des cellules était, elle, peu endommagée. En conclusion, leur recherche indique donc que la chlorhexidine appliquée dans l'oreille d'un chat dont le tympan est lésé peut être potentiellement une cause de perte d'audition.</p> <p>Une autre étude a montré que l'application, au niveau de l'oreille externe de chien, d'une solution de chlorhexidine à 0,2% ne provoquait aucun changement au niveau de la cochlée, ni du vestibule.</p> | | | |

Annexe 30 : 6-chlorothymol

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE 6-chlorothymol</p> <p>CATEGORIE Antiseptique/Antifongique</p> | <p>NUMERO EC 201-930-1</p> <p>NUMERO CAS 69-88-9</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C10H13ClO</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé dans les traitements topiques antibiotiques. Antiseptique de la peau et des mains.</p> | | <p>MICROORGANISME CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> | | <p>PHEN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 31 : 4-chloro-3,5-xylénol

| | | | | |
|--|--|--------------------------|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | SOURCE (Banque de Données Autorisées sur les Médicaments, 2001) (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| 4-chloro-3,5-xylénol (PCMX) (Parachlorométaxylénol) | | > 201-793-8 | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | PHASE DE RISQUE R22 R36 R38 R43 |
| Antiseptique; Conservateur | | 88-04-0 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | FORMULE CHIMIQUE | | MICROORGANISME CMI (µg/mL) |
| Utilisé dans le traitement de l'aoné. | | C8H8ClO | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | SOLUBILITE Partiellement soluble dans l'eau. Très soluble dans l'alcool. Soluble dans l'éther, les terpènes, les huiles fixes, et les solutions d'hydroxyde alcalin. |
| Antiseptique bactéricide vis-à-vis des germes Gram+, moins actif cependant vis-à-vis du genre Staphylococcus et des bactéries Gram-. Souvent inactif contre Pseudomonas et inactif contre les spores bactériennes. L'activité est réduite en présence de sang ou de sérum. | | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | SYNERGIE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Non irritant en général lorsqu'utilisé comme exopieant. Quelques cas d'allergies cutanées chez l'homme. |
| L'activité bactéricide vis-à-vis des bactéries Gram- peut être augmentée par l'utilisation d'agent chélateur tel l'acide acétique. | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | pH EN SOLUTION |
| Incompatible avec les surfactants non-ioniques et la méthylcellulose. L'action antimicrobienne diminue si la molécule est en contact avec des substances organiques. Attention donc lors de la préparation du soluté. | | | | |

Annexe 32 : Chlorure de benzalkonium

| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | SOURCE |
|---|--|--|
| A lcool benzylrique Phenylcarbinol | 202-327-6 NUMERO CAS 100-51-5 FORMULE CHIMIQUE C7H8O | (HOEFFNER, REING, SCHMIDT, 2002) (COLE et al., 2006) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE | PHRASE DE RISQUE | |
| Anesthésique local; Conservateur; Solvant | R20 R22 | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | |
| | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | |
| Conservateur Solvant Désinfectant | >3 >5 10 | |
| PROPRIETES TYPQUES | | |
| <p>Etude menée par Cole et al en 2006 sur l'action comparée de 3 solutions in vitro: 1-EDTA-tromethamine avec benzy alcohol, 2-EDTA-tromethamine sans benzy alcohol, 3-Eau purifiée. Action antibactérienne significative de la solution EDTA-tromethamine avec benzy-alcohol par rapport au deux autres solutions vis-à-vis de : Streptococcus beta-hemolytique : environ 0cfu/mL au bout de 15 minutes ; Pseudomonas aeruginosa : environ 0cfu/mL au bout de 15 minutes ; Proteus spp : diminution d'environ 80% de la colonie au bout de 30 minutes Moins bonne action antibactérienne vis-à-vis de Staphylococcus spp pour la solution EDTA-tromethamine sans benzy alcohol qu'avec benzy alcohol ; Staphylococcus spp : diminution significative de 30% de la colonie au bout de 60 minutes avec le benzy alcohol. Possède une action anesthésique locale. Activité antibactérienne optimale à pH=5, et faible au dessus de pH=8. De manière générale, l'activité vis-à-vis des Gram+ est supérieure à celle vis-à-vis des Gram-. Actif contre les levures et moisissures.</p> | | |
| MICROORGANISME | | |
| Candida albicans Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus Moisissures, levures | 2500 2000 2000 25 3500-5000 | CMI (µg/mL) |
| SOLUBILITE | | |
| Peu soluble dans l'eau. Miscible avec l'éthanol, le chloroforme, l'éther, les graisses et les huiles. | | |
| pH EN SOLUTION | | |
| pH=7 en solution | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | |
| Toxicité cutanée chez le cochon d'inde (LD50=5ml/kg). Symptômes: convulsions, paralysie, anesthésie. Irritation cutanée avec les solutions non diluées chez le cochon d'inde, mais pas chez l'homme. 100ppm peuvent engendrier des effets systémiques. | | |
| SYNERGIE | | |
| Augmente l'activité anti-bactérienne in vitro de l'EDTA-tromethamine vis-à-vis de staphylococcus spp notamment. | | |
| INCOMPATIBILITE | | |
| L'action antimicrobienne est diminuée en présence de surfactants non ioniques comme le polysorbate 80, et surtout en présence de sels d'hydrogencarbonate d'ammonium quaternaires. Le polyéthylène diminue fortement son activité. Incompatible avec les agents oxydants, les acides forts, la méthylcellulose et les graisses (accélère l'auto-oxydation). Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité. | | |

Annexe 33 : Methylrosanilinium chloride

| | | | | |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Chlorure de [4-[4'-(diméthylamino)benzhydrylidène]cyclohexa-2,5-diène-1-ylidène]diméthylammonium (Methylrosanilinium chloride) | | 208-953-6 | R22 R40 R41 R60 R63 | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | |
| Antifongique; Antiseptique | | 548-62-9 | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | | C25H30N3.Cl | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | |
| Solution aqueuses ou crème | | 0,25-2 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | | |
| Agit contre les bactéries Gram + (surtout les Staphylocoques), Candida. Activité moindre contre les bactéries Gram-. Activité augmente si le pH augmente. | | | | |
| SOLUBILITE | | | | |
| Moyennement soluble dans l'eau. Très soluble dans l'éthanol et le dichlorométhane | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | |
| | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | |
| Peu irritant et usuration des muqueuses. Eviter l'application sur une peau lésée, les plaies, les muqueuses. Carogénomique prouvée chez la souris. Nérose cutanée si la concentration dépasse 1%. | | | | |
| SYNERGIE | | | | |
| | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | |
| Incompatible avec le bentonite, les pH bas. | | | | |

Annexe 34 : Cholesterol

| | | | |
|--|------------------------------------|---|---|
| NOM DE LA MOLECULE Cholesterol | NUMERO EC 200-353-2 | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (MARTINDALE, 2007). (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE Emulsifiant;Emollient | NUMERO CAS 57-88-5 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE C27H46O | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé comme agent émulsifiant. | | | |
| UTILISATION Agent émulsifiant | CONCENTRATION (%) 0,3-5 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| | | SOLUBILITE | |
| | | Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans l'acétone, les huiles végétales et l'éthanol. Peu soluble dans le benzène, l'isopropyl myristate. | |
| | | pH EN SOLUTION | |
| | | | |
| | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | Non irritant et non toxique en général. | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Protéger de la lumière. Précipite avec la digéline. | | | |

Annexe 35 : Citrate de sodium dihydraté

| | | |
|---|---|---|
| NOM DE LA MOLECULE Citrate de sodium dihydraté | NUMERO EC | SOURCE (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE Agent séquestant; Alcalinisant; Emulsifiant; Tampon | NUMERO CAS 8132-04-3 | PHRASE DE RISQUE |
| | FORMULE CHIMIQUE C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ ·2H ₂ O | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | |
| UTILISATION Tampon Agent séquestant | CONCENTRATION (%) 0,3-2 0,3-2 | MICROORGANISME CMI (µg/mL) |
| PROPRIETES TYPIQUES | | |
| | | SOLUBILITE Soluble dans l'eau (1 pour 1,5). Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%. |
| | | pH EN SOLUTION pH 7-9 (solution aqueuse à 5%) |
| | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Considéré comme non-irritant. |
| SYNERGIE | | |
| INCOMPATIBILITE Incompatible avec les substances acides. Les sels d'alcoïdes peuvent précipiter dans les solutions aqueuses. Incompatibilité aussi avec des bases, des agents réducteurs et des oxydants. | | |

Annexe 36 : Citric acid monohydrate

| | | | |
|--|--|-------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Acide citrique monohydrate | 201-069-1 | R37 R38 R41 | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (GOTTHELF, 2006) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Acidifiant; Anti-oxydant; Aromatisant; Chélateur; Tampon | 5949-29-1 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₆ H ₈ O ₇ | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Tampon Aromatisant Agent séquestrant | 0.1-2 0.3-2 0.3-2 | | |
| PROPRETES TYPQUES | | | |
| Actif contre Malassezia par l'abaissement du pH. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Synergique de certains antioxydants. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec le tartrate de potassium, les alkyles, les acétates, les sulfates, des agents oxydants, des bases, les agents réducteurs, et les nitrates. Potentiellement explosif avec les nitrates métalliques. Provoque la cristallisation du sucrose. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'éthanol 95% (1 pour 1.5), et dans l'eau (1 pour 1). Peu soluble dans l'éther. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| pH=2.2 (solution aqueuse à 1%) | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Aucune toxicité. | | | |

Annexe 37 : Crotamiton

| | | | |
|---|--|--|--------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Crotamiton | NUMERO EC 207-598-3 | SOURCE (MARTINDALE, 2007) | PHRASE DE RISQUE Non |
| CATEGORIE Acaricide/Anti-prurigineux | NUMERO CAS 482-83-8 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE C13H17NO | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION Anti-prurigineux Acaricide | CONCENTRATION (%) 10 (2 à 3x/) 10 (1x/) | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| PROPRIETES TYPIQUES Action anti-prurigineux inerteine : Etude sur 31 patients en double aveugle a montré que 10% des lotions de crotamiton avait une action "anti-prurit" équivalente au lot placebo constitué des autres excipients. | | SOLUBILITE Soluble dans l'eau et dans l'éthanol. | |
| SYNERGIE | | PH EN SOLUTION | |
| INCOMPATIBILITE Instable à la lumière. | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Quelques cas d'irritations cutanées, et rares cas d'hypersensibilité. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur une peau lésée. | |

Annexe 38 : Diacétate de propane-1,2-diyle

| | | | |
|--|--|-------------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| Diacétate de propane-1,2-diyle | | 210-817-6 | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | |
| Emulsifiant/Solvant | | 823-84-7 | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | |
| | | C7H12O4 | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans les préparations pour ongles. | | | |
| UTILISATION | | | |
| | | | |
| CONCENTRATION (%) | | | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | | |
| Non | | | |
| SOURCE | | | |
| (MARTINDALE, 2007) | | | |
| MICROORGANISME | | | |
| | | | |
| CMI (µg/mL) | | | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| | | | |
| PHEN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| | | | |

Annexe 39 : Di(acétate) d'hydroxyaluminium

| | | | |
|---|--|--|---|
| NOM DE LA MOLECULE Di(acétate) d'hydroxyaluminium | | NUMERO EC 205-354-1 | SOURCE (THORP et al., 1988) (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE Antiseptique | | NUMERO CAS 138-12-8 | PHRASE DE RISQUE Non |
| | | FORMULE CHIMIQUE C ₂ H ₂ O ₂ .1/3Al | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| La solution de Burrow, utilisée notamment comme solution auriculaire, est obtenue en ajoutant de l'acide acétique à une solution de subacétate d'aluminium. On obtient ainsi une concentration en acétate d'aluminium à 1,3%. Cette solution est utilisée en prévention des otites chez les chiens à oreilles pendulaires et chez les chiens nageurs. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| Agent astringent Action antibactérienne et antifongique | | 3 ≥10 | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Inhibe la croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Proteus mirabilis</i> in vitro à une concentration supérieure ou égale à 1%. Diminue l'œdème et l'inflammation, a une action fongostatique. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |

Annexe 40 : Dimethylsulfoxyde

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Dimethylsulfoxyde</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>200-664-3</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>67-68-5</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₂H₆O_S</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>CATEGORIE</p> <p>Solvant; Favorise la pénétration cutanée</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/ml)</p> | |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> | | | |
| <p>Utilisé pour favoriser la pénétration d'autres substances, c'est avant tout un solvant exceptionnel pour toute substance organique ou inorganique.</p> | | | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Rinçage vésical</p> | <p>CONCENTRATION (%)</p> <p>50</p> | <p>SOLUBILITE</p> <p>Miscible avec l'eau et l'éthanol.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> | | | |
| <p>Aurait une activité locale : anti-inflammatoire, analgésique, bactériostatique, vasodilatateur et de dissolution du collagène.</p> | | | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>Protéger de la lumière.</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |
| <p></p> | | | |
| <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | | | |
| <p>A de fortes concentrations, possibilité de brûlures, d'inconfort, d'érythème, de prurit et d'urticaire. Des effets systémiques peuvent apparaître même après une application locale : vomissements, léthargie, crampes...</p> | | | |
| <p>pH EN SOLUTION</p> | | | |

Annexe 41 : Dipyrithione

| | | | |
|---|--|--------------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | |
| FORMULE CHIMIQUE | | FORMULE CHIMIQUE | |
| FORMULE CHIMIQUE | | FORMULE CHIMIQUE | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans les lotions antipelluculaires. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Action antibactérienne et antifongique. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| | | | |
| MIC-ROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | | |
| Non | | | |
| SOURCE | | | |
| (MARTINDALE, 2007) | | | |

Annexe 42 :DL-menthol

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>DL-menthol</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Agent favorisant la pénétration de la peau;Parfum;Anti-prurigineux</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>218-074-4</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>1460-04-6</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₁₀H₂₀O</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(HOEFNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> | | <p>MICROORGANISME</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> | | <p>Très soluble dans l'alcool, les huiles et la paraffine liquide. Soluble dans l'acétone et le benzène. Très peu soluble dans le glycérol. Pratiquement insoluble dans l'eau.</p> | |
| <p>Utilisé dans les inhalations lors de bronchite ou de sinusite.</p> | | <p>PH EN SOLUTION</p> | |
| <p>Lois d'application cutanée: le menthol provoque une dilatation des vaisseaux avec une sensation de froid et d'analgésie, et une diminution du prurit.</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>Quelques cas de dermatite de contact. Environ 1% des humains sont allergiques au menthol. L'application de gouttes ou de crèmes contenant du menthol sur les narines d'un enfant peut provoquer des évanouissements.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | <p>Ne pas exposer à une température > 25°C. Incompatible avec le camphre, les hydrates de chlore, le phénol, le bêta-naphtol, le permanganate de potassium, le thymol, le résorcinol, le pyrogallol et le trioxyde de chrome.</p> | |

Annexe 43 : Docusate sodique

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Docusate sodique (Dioctyl sodium sulfosuccinate) (DSS)</p> <p>CATEGORIE Agent mouillant/Ceruminolytique/Surfactant anionique</p> | <p>NUMERO EC 208-408-4</p> <p>NUMERO CAS 377-11-7</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C20H38O7S Na</p> | <p>PARA SE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (JACOBSON, 2002) (WILCKE, 1988) (SINGER, SAURIS, VICCELLIO, 2000) (MARTINDALE, 2007) (WHATLEY, DODDS, PAUL, 2003)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Très utilisé pour son fort pouvoir céruminolytique. Utilisé dans les otites à Malassezia, cérumineuses, ou chronique.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p style="text-align: center;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Surfactant (agent mouillant/dispersant/émulsifiant)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Soluble dans l'acétoène, la glycérine, les huiles végétales, le chloroforme (1 pour 1), l'éthanol à 95% (1 pour 3), l'éther (1 pour 1), et l'eau (1 pour 70 à 25°C).</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> <p>Pouvoir céruminolytique supérieur à celui du propylène glycol et du triethanolamine polyépoxyde. Ce surfactant augmente la solubilité des lipides dans la phase aqueuse. L'étude de WHATLEY, DODDS et PAUL (2003) n'a montré aucune différence significative (probabilité de 80% de n'avoir aucune différence supérieure à 40%) entre le docusate de sodium, le triethanolamine polyépoxyde et une solution salée pour dissoudre les bouchons de cérumen chez 92 enfants. Cette étude aurait du englober plus de 300 enfants pour être sûr à 80%, qu'il n'existe aucune différence de 10% entre les groupes.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> <p>pH=5,8-6,9 (solution aqueuse à 1%)</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Eviter son application sur l'oreille inflammée ou lors de rupture du tympan. Pas d'effet secondaire en application topique en général.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec les électrolytes comme le chlorure de sodium à 3% car précipite. Sa tolérance pour les ions Ca²⁺, Mg et autres est plus élevée qu'avec les autres surfactants. Incompatible avec les solutions acides (pH<1) et basiques (pH>10).</p> | | | |

Annexe 44 : Eau

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Eau</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Solvant</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>231-791-2</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>7732-18-5</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>H₂O</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) (HARVEY, HARARI, DELAUCHE, 2002)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Excipient le plus utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>CONCENTRATION (%)</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Soluble avec la plupart des solvants polaires.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Aucune toxicité en application locale. Un des seuls excipients avec les solutés physiologiques (NaCl 0,09% par exemple) à ne pas induire d'inflammation au niveau de l'oreille moyenne lorsqu'ils y sont directement instillés.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec certaines substances sensibles à l'hydrolyse. Réaction violente avec des métaux alcalins et leurs oxydes (oxydes de Ca et de Mg). L'eau peut aussi réagir avec des sels anhydres pour former des composés hydratés variables, et avec certains matériaux organiques. Utiliser de l'eau purifiée.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |

Annexe 45 : Ephedrine chlorhydrate

| | | | |
|--|---|--|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Ephedrine chlorhydrate | 200-074-6 | Non | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Alpha-agoniste | 50-98-6 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ ClH | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | MICROORGANISME | |
| Décongestion nasale | 0,5-1 | CMI (µg/mL) | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | SOLUBILITE | |
| Action sympathomimétique plus longue mais moins intense qu'a vec l'adrénaline. | | Très soluble dans l'eau et l'alcool. | |
| SYNERGIE | | PH EN SOLUTION | |
| Action synergique a vec les anesthésiques locaux : prolonge leur durée d'action. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| Protéger de la lumière. | | Effets alpha et bêta agonistes : Tachycardie, anxiété, insomnie, sécheresse buccale, hypertension, arythmie cardiaque, vasoconstriction périphérique Précautions des précautions chez les individus hypertendus, diabétiques, hyperthyroïdiens, insuffisants rénaux, glaucomeux. Contre indiqué chez l'homme ayant comme traitement des MAO. | |

Annexe 46 : Ethanol

| | | | |
|---|------------------------------------|--|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Ethanol | 200-578-6 | R11 | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) (MANSFIELD, 1988) (MERCHANT, 1994) (AMBER, SWAIN, 1984) (WISHART, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Agent favorisant la pénétration de la peau; Conservateur/Antiseptique; Solvant | 64-17-5 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C2H6O | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Conservateur Désinfectant, antiseptique Solvant dans un film surfactant Solvant dans des produits topiques | >=10 80-90 Variable 80-90 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| Bactéricide à une concentration comprise entre 60 et 95% viv, avec un optimum à 70%. Pas d'activité contre les spores bactériennes, et activité antifongique limitée. L'éthanol tue les microorganismes par contact mais a peu d'effet résiduel : Deux minutes suffisent pour tuer 95% des bactéries. Son activité bactéricide se fait par déshydratation et choc osmotique au niveau de la cellule. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Les acides édulcorés et les sels d'édulcoré favorisent l'activité antiseptique de l'éthanol alors que les surfactants non ioniques l'inactivent. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec certains médicaments, réoplients en aluminium, sels organiques, alkyles. Inactivation par les surfactants non ioniques. | | | |
| | MICROORGANISME | SOLUBILITE | |
| | | Soluble dans le chloroforme, l'éther, la glycérine et l'eau. | |
| | | | pH EN SOLUTION |
| | | | |
| | | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE |
| | | | Les solutions qui contiennent plus de 50% d'alcool (activité antiseptique à partir de 60%) peuvent être irritantes. La cytotoxicité est irréversible. Otorrinite lors d'application locale si rupture du tympan chez le chien et le chat. |

Annexe 47 : Glycerol

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Glycerol (Glycérine)</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Adoucissant/Conservateur,Emollient,Humidifiant,Solvant,Céruminolytique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>200-289-5</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>56-81-5</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C3H8O3</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) (HOEFRNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (SENECHAL, MICHEZ, 1987) (JACOBSON, 2002) (MANSFELD, 1988) (WILCKE, 1988)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisée dans les formulations topiques comme les crèmes et les émulsions. Est utilisé comme solvant de l'ichthammol pour les topiques auriculaires.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Conservateur Emollient Humidifiant Agent adoucissant dans les solutions alcooliques</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>A 20°C, elle est pratiquement insoluble dans le benzène, le chloroforme, les huiles, l'éther, le naphtha. Légèrement soluble dans l'acétone. Soluble dans le méthanol, l'eau, l'éthanol à 95%, dans l'éther (1 pour 500), et l'acétate d'éthyle (1 pour 11).</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>La glycérine boratée ramollit le cérumen. Son pouvoir céruminolytique est supérieur à celui des huiles minérales mais inférieur à celui du propylène glycol.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> <p><20 <=30 <=30 <=20</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Considéré comme non irritant en général. Irritation du conduit auditif parfois.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Risque d'explosion avec certains agents oxydants (trioxyde de chrome, le chlorate de K+, le permanganate de K+). Apparition d'une coloration noire avec la lumière, l'oxyde de zinc, ou le nitrate de bismuth. Coloration foncée des solutions contenant des phénols, des salicylates et des tannins. Formation avec l'acide borique d'acide glyceroborique, plus fort.</p> | | | |

Annexe 48 : Squalane

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE 2,6,10,15,19,23-hexaméthyltétracosane (Squalane) (Squalene)</p> <p>CATEGORIE Emollient/Agent favorisant la pénétration de la peau</p> | <p>NUMERO EC 203-525-6</p> <p>NUMERO CAS 111-01-3</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C30H62</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007) (TANZER, 1971) (WILCKE, 1988)</p> |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| <p>Est un constituant du sébum chez le chien. Augmente la perméabilité cutanée. Devient visqueux lors de l'application et absorbe l'oxygène.</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| | | | |
| | | SOLUBILITE | |
| | | <p>Pratiquement insoluble dans l'eau. Peu soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acide acétique glacial. Soluble dans l'éther, les éthers de pétrole, l'acétone, le tétrahydrofur de carbone, les huiles et les graisses.</p> | |
| | | pH EN SOLUTION | |
| | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | | |

Annexe 49 : Huiles de paraffine

| | | | |
|---|--------------------------------|--|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Huiles de paraffine | NUMERO EC 232-384-2 | SOURCE (HOEFFNER, REING, SCHMIDT, 2002) (JACOBSON, 2002) (ROWE, SHESNEY, OWEN, 2008) | |
| CATEGORIE Emollient; Solvant | NUMERO CAS 8012-95-1 | PHRASE DE RISQUE Non | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé en cosmétologie et comme lubrifiant pour les yeux. | | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | SOLUBILITE Soluble dans le chloroforme, l'acétone, le benzène et l'éther. Insoluble dans l'eau, la glycérine et l'alcool. Miscible avec les huiles volatiles et fixes. | |
| PROPRIETES TYPIQUES Son pouvoir céraminolytique est inférieur à celui de la glycérite. | | pH EN SOLUTION | |
| SYNERGIE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Pas de réaction cutanée chez le lapin suite à l'administration répétée d'huile minérale sur la peau. Peu de risque allergique. | |
| INCOMPATIBILITE Protéger de l'air sinon risque d'oxydation. Protéger de la lumière et de la chaleur. Incompatible avec les agents oxydants forts. | | | |

Annexe 51 : 4-hydroxybenzoate de méthyle

| | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|-------------------------|---------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| 4-hydroxybenzoate de méthyle (Methylparaben) | | 202-785-7 | | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | | |
| Conservateur | | 99-78-3 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | |
| | | C8H8O3 | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | |
| Conservateur le plus utilisé en cosmétologie. | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | |
| Topique | | 0,2-0,3 | | | |
| PROPRETES TYPQUES | | | | | |
| L'action antimicrobienne est d'autant plus élevée que le pH est bas. Il est plus actif contre les virus et moisissures que contre les bactéries (plus actif sur les Gram+ que les Gram-). L'activité croît avec la longueur de la chaîne alkyl. | | | | | |
| SOLUBILITE | | | | | |
| Soluble dans l'éthanol (variable selon le degré), dans l'éther (1 pour 10), la glycérine (1 pour 50), l'huile d'arachide (1 pour 200), propylène glycol (1 pour 5), l'eau (1 pour 400). Insoluble dans l'huile minérale. | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | |
| Non mutagénique, non tératogénique, non carcinogénique. Sensibilisation rare. Hypersensibilité très rare. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| Action conservatrice favorisée par l'ajout de propylène glycol (2 à 5%), d'alcool phényléthyl, d'acide édoïque ou d'autres agents conservateurs comme l'imidurea. | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| Activité considérablement réduite avec la présence de surfactants non ioniques comme le polysorbate 80. Cependant le propylène glycol (10%) augmente l'activité des parabènes malgré la présence des ces surfactants non ioniques et prévient les interactions entre le méthylparaben et le polysorbate 80. Réagit avec de nombreux sucres, et dérivés sucres de l'alcool. Incompatible notamment avec la bentonite, le talc, les huiles essentielles, le sorbitol, l'atropine, l'alginate de sodium. Peut être absorbé par le plastique (sauf avec les bouteilles en polyéthylène de faible ou haute densité). | | | | | |

Annexe 52 : 4-hydroxybenzoate de propyle

| | | | |
|---|--|-------------------------|-----------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| 4-hydroxybenzoate de propyle (Propylparabent) | 202-307-7 | Non | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Conservateur | 94-13-3 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₁₀ H ₁₂ O ₃ | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres conservateurs. C'est un des conservateurs les plus utilisés en cosmétologie. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Topique | 0,01-0,6 | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| L'action antimicrobienne est active lorsque le pH est compris entre 4 et 8 et elle est d'autant plus élevée que le pH est bas. Il est plus actif contre les levures et moisissures que contre les bactéries (plus actif sur les Gram+ que les Gram-). L'activité croît avec la longueur de la chaîne alkyl. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| La combinaison de plusieurs parabènes a une effet additif | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec les surfactants non-ioniques (formation de micelles), le fer et les allyls. Le plastique, le silicate de magnésium et d'aluminium, le trisilicate de magnésium, l'oxyde de fer jaune, et le bleu ultramarin absorbent le propylparabent. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| Candida albicans | 250 | | |
| Escherichia coli | 100 à 500 | | |
| Proteus vulgaris | 250 | | |
| Pseudomonas aeruginosa | <1000 | | |
| Staphylococcus aureus | 500 | | |
| Staphylococcus epidermidis | 500 | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Très soluble dans l'acétone, l'éther. Soluble dans l'éthanol 95% (1 pour 1,1), dans le propylène glycol (1 pour 3,9). Peu soluble dans l'huile d'arachide (1 pour 70), très peu dans l'eau, la glycérine et l'huile minérale. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Considéré comme non-irritant, malgré quelques rares cas d'hypersensibilité. La limite autorisée en cosmétologie en Europe est de 0,4% pour chaque parabène. | | | |

Annexe 53 : Hydroxypropyl cellulose

| | | | | |
|---|---|---|-------------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE Hydroxypropyl cellulose | NUMERO EC | SOURCE (MARTINDALE, 2007). (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) | PHRASE DE RISQUE | |
| CATEGORIE Agent moussant/Émulsifiant/Agent mouillant/Agent visqueux | NUMERO CAS 9004-64-2 | | | |
| | FORMULE CHIMIQUE <chem>CH2C(OH)CH3</chem> | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | |
| Utilisé en général comme support du principe actif dans l'industrie pharmaceutique, et comme émulsifiant dans l'industrie alimentaire. | | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | | |
| SOLUBILITE | | | | |
| Soluble dans l'eau froide, l'alcool déshydraté, l'acide acétique glacé, le méthyl-éthanol, le propylène glycol. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, l'éthylène glycol, et le toluène. Peu soluble dans l'acétone. | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | |
| pH=5-9,5 dans une solution aqueuse à 1%. | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | |
| Quelques allergies de contact rares. | | | | |
| SYNERGIE | | | | |
| | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | |
| Des pH bas et une hausse de la température diminue la viscosité des solutions. Incompatible avec les parabènes. La présence de polymères anioniques augmente la viscosité de la solution. | | | | |

Annexe 54 : Ichtammol

| | | | |
|--|--------------------------|-------------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Ichtammol | 232-439-0 | Non | (NILSSEN, WORMALD, OLIVER, 1998) (MASOOD et al., 2008) (HORNIGOLD, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Antiseptique | 8029-88-3 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans des pomades contre l'eczéma, le psoriasis, les ulcères et dans des solutions à base de glycérine comme nettoyant auriculaire. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Solution auriculaire Activité antifongique | 10% 0,2-10,8% | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| <p>Inhibe la croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> et de <i>Streptococcus pyogenes</i> in vitro, mais pas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ni de <i>Proteus mirabilis</i>.</p> <p>A des effets vaso-stricts, anti-inflammatoires, et inhibe les effets chimiotactiques vis-à-vis des leucocytes.</p> <p>Une étude comparant une solution glycérolée (90%) - Ichtammol (10%) et le Tridacortyl Otic® (Antibiotiques, AIS, Antifongique) appliquées sur des compresses laissées 48H dans l'oreille de patients humains présentant une otite externe aiguë, n'a montré aucune différence significative sur l'amélioration des signes d'otite, ni sur la résolution de l'otite par un traitement antibiotique, mis en place après les 48H, et spécifique du germe retrouvé en culture. La seule différence significative était la diminution de la douleur pour le groupe traité avec le Tridacortyl Otic®.</p> <p>Une autre étude comparant l'instillation de gouttes de Vista Méthasone N® (Antibiotiques, AIS) ou l'application d'un tampon imprégné de glycérolée et d'Ichtammol durant 5 j lors d'otite externe chez l'homme. Les deux traitements sont efficaces contre la douleur et l'œdème du conduit (pas de différence entre les groupes), mais pas contre l'exsudation.</p> | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Pas d'effet tératogène, ni carcinogène. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |

Annexe 55 : Lactate d'ammonium

| | | | |
|--|--------------------------------|--|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Lactate d'ammonium | NUMERO EC 208-214-8 | SOURCE (MARTINDALE, 2007) | |
| CATEGORIE Hydratant | NUMERO CAS 515-98-0 | PHRASE DE RISQUE Non | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé dans le traitement des peaux sèches et squameuses, notamment l'ichtyose. | | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| UTILISATION Humidifiant (% d'acide lactique neutralisé avec de l'hydroxyde d'ammonium) | CONCENTRATION (%) 12 | SOLUBILITE | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | pH EN SOLUTION | |
| SYNERGIE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| INCOMPATIBILITE | | | |

Annexe 56 : Lactate d'éthyle

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Lactate d'éthyle</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Solvant/Acétifiant</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>202-698-0</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>97-64-3</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₅H₁₀O₃</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>R10 R37 R41</p> | <p>SOURCE</p> <p>(MARTINDALE, 2007). (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé dans les traitements contre l'acné.</p> | | | |
| <p>UTILISATION</p> | <p>CONCENTRATION (%)</p> | | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>S'accumule dans les glandes sébacées où il est hydrolysé en éthanol et acide lactique, ce qui induit une diminution du pH cutané et un effet bactéricide.</p> | | | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec des bases ou avec des alcalins forts et peut engendrer des explosions avec des agents oxydants forts.</p> | | | |
| | | <p>MICROORGANISME</p> | <p>CMI (µg/mL)</p> |
| | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| | | <p>pH EN SOLUTION</p> <p>pH=7 (solution 10%)</p> | |
| | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Peut potentiellement provoquer une irritation de la peau par contact prolongé mais jamais de sensibilisation.</p> | |

Annexe 57 : Lanoline

| | | | |
|---|--|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | |
| Emollient Emulsifiant Onguent de base | | FORMULE CHIMIQUE | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| <p>Sert de véhicule hydrophobe. Quand elle est mélangée à de la paraffine ou des huiles végétales, la lanoline forme des crèmes émoullientes favorisant la pénétration de substances dans la peau.</p> | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| <p>La lanoline contient des précurseurs oxydatis pouvant affecter la stabilité de certains principes actifs. Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.</p> | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| Non | | Très rares cas d'hypersensibilité (5 pour 1 million chez l'homme). | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| <p>Soluble dans le benzène, le chloroforme, l'éther, les essences minérales. Peu soluble dans l'éthanol à température ambiante. Insoluble dans l'eau.</p> | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| SOURCE | | | |
| (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) | | | |

Annexe 58 : Lidocaïne

| | | | |
|--|--|-------------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Lidocaïne | 206-302-8 | Non | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Anesthésique local | 137-58-6 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé avec la prilocaïne dans une mixture eutectique. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Solution à appliquer lors du nettoyage douloureux de l'oreille Mixture eutectique | 2,4 2,5 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| Le temps d'application de la mixture eutectique est long, de l'ordre de quelques heures. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Peu soluble dans l'eau. Très soluble dans l'éthanol et le dichlorométhane. Soluble dans l'éther, le benzène, les huiles. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Otoloxique en cas de perforation tympanique. | | | |

Annexe 59 : Lidocaïne chlorhydrate

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Lidocaïne, chlorhydrate</p> <p>CATEGORIE Anesthésique local</p> | <p>NUMERO EC 200-803-8</p> <p>NUMERO CAS 73-78-9</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C14H22N2O.ClH</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | MICROORGANISME | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | CMI (µg/mL) | |
| PROPRIETES TYPQUES | | SOLUBILITE | |
| | | Très soluble dans l'eau. Soluble dans l'éthanol. | |
| | | pH EN SOLUTION | |
| | | pH = 4-5 dans une solution aqueuse de 0.5% | |
| | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec l'amphotéricine B, sulfisiazine de sodium, le méthoxéthyl de sodium, la céfazoline de sodium, le phénylène de sodium. Protéger de la lumière. | | | |

Annexe 60 : Melaleuca alternifolia

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------|--|--------------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE Melaleuca alternifolia, extraits (Tea tree oil) | | NUMERO EC 285-377-1 | | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (HOEFNER, RENG, SCHMIDT, 2002) |
| CATEGORIE Anti-inflammatoire, Antiseptique | | NUMERO CAS 85085-48-9 | | | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé dans le traitement de l'acné. | | | | | |
| UTILISATION Soins de la peau | | CONCENTRATION (%) 2 | | | |
| PROPRIETES TYPQUES Favorise la cicatrisation de la peau abîmée. Diminue la production de sébum sous forme complexée de cyclodextrines. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| MICROORGANISME | | CMi (µg/mL) | | | |
| SOLUBILITE | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Quelques cas de dermatite de contact. | | | | | |

Annexe 61 : Myristate d'isopropyle

| | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Myristate d'isopropyle | 208-751-4 | Non | (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Solvant,Emollient | 110-27-0 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | CT7H84O2 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Solvant fréquent de nombreuses formulations topiques, absorbé rapidement par la peau. Utilisé comme agent favorisant la pénétration des principes actifs à travers l'épiderme et comme microsphères pour le relargage progressif des substances actives. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| Suspension auriculaire | | 0,024 | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Est absorbé rapidement par la peau. Permet la réalisation de préparations non grasses pour la peau. Ne rancit pas, ne s'oxyde pas. Permet la dissolution du cholestérol, de la lanoline et de nombreuses cires. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Protéger de la lumière. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Non irritant, non toxique. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Insoluble dans l'eau, la glycérine et les glycols. Soluble dans l'acétone, l'alcool, le dichlorométhane, les huiles, la cire et la paraffine liquide. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Non irritant, non toxique. | | | |

Annexe 62 : N-chlorotaurine

| | | | |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| N-chlorotaurine | | | (NEHER et al, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Antiseptique-Asséchant | | | |
| FORMULE CHIMIQUE | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Nettoyant auriculaire antiseptique utilisé en postopératoire chez l'homme lors de tympanoplastie | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Nettoyant auriculaire antiseptique et asséchant | 1 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| La N-chlorotaurine a un spectre large vis-à-vis des bactéries Gram + et- , et vis-à-vis des champignons. La N-chlorotaurine réagit préférentiellement avec les groupes thio et aminés. Elle agit en attaquant la surface des bactéries puis en oxydant les parois et les protéines intracellulaires. La N-chlorotaurine est sécrétée chez l'homme par les lavocoyles lors d'inflammation. Elle atténue la virulence des pathogènes, et provoque une régulation du système immunitaire. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Activité augmentée avec les exsudats inflammatoires chez l'homme et avec le mucus. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'eau. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Très bonne tolérance locale, pas d'inflammation ni d'allergie lors d'application dans l'oreille chez l'homme. | | | |

Annexe 63 : Imidurea

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE NN'-méthylènebis[N'-(3-(hydroxyméthyl)-2,5-dioxoimidazolidine-4-yl)]urée (Imidurea) (Imidazolidinylurea)</p> <p>CATEGORIE Conservateur</p> | <p>NUMERO EC 254-372-8</p> <p>NUMERO CAS 93238-46-9</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C11H18N8O8</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008)</p> |
| <p style="text-align: center;">APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé comme conservateur dans les préparations topiques pharmaceutiques et cosmétiques.</p> | | <p style="text-align: center;">MICROORGANISME</p> <p style="text-align: right;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p style="text-align: center;">UTILISATION</p> <p>Conservateur</p> | | <p style="text-align: center;">SOLUBILITE</p> <p>Soluble dans l'eau et le glycérol. Peu soluble dans le propylène glycol. Insoluble dans la plupart des solvants organiques.</p> | |
| <p style="text-align: center;">PROPRIETES TYPQUES</p> | | <p style="text-align: center;">PH EN SOLUTION</p> <p>pH= 6-7,5 dans une solution aqueuse à 1%.</p> | |
| <p style="text-align: center;">SYNERGIE</p> <p>Effet synergique avec les parabènes, notamment sur les champignons et levures. Une formulation contenant 0,5% d'imidurea, 0,2% de méthylparabén, 0,1% de propylparabén est efficace pour la conservation du produit vis-à-vis des bactéries du genre Pseudomonas.</p> | | <p style="text-align: center;">TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Non toxique, non irritant. Quelques très rares cas de dermatite de contact chez l'Homme.</p> | |
| <p style="text-align: center;">INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 64 : Lauromacrogol 400

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE 3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaioxanonatriacontane-1-ol (Lauromacrogol 400) (Polidocanol)</p> <p>CATEGORIE Anesthésique local; Anti-puorigineux; Surfactant non ionique</p> | <p>NUMERO EC Z21-284-4</p> <p>NUMERO CAS 3066-99-0</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C30H62O10</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé dans le traitement local des hémorroïdes.</p> | | <p>MICROORGANISME CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Quelques allergies rares chez l'homme.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 65 : Nonoxinols

| | | | |
|---|--|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| Nonoxinols | | NUMERO CAS | |
| CATEGORIE | | FORMULE CHIMIQUE | |
| Surfactant non ionique | | 26027-38-3 | |
| C15H23 [O.CH2.CH2]n.OH | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisés comme spermicide. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| A une action bactériocide et virucide in vitro qui n'a cependant pas réussi à fait ses preuves in vivo contre les maladies sexuellement transmissibles. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | pH EN SOLUTION | |
| Soluble dans l'eau, l'éthanol, les huiles végétales. | | | |
| PHRASE DE RISQUE | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | | |

Annexe 66 : Octoxinols

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Octoxinols</p> <p>CATEGORIE Surfactant non ionique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>NUMERO CAS 9002-89-1</p> <p>FORMULE CHIMIQUE <chem>C14H21(O)CH2CH2nOH</chem></p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisés comme spermicide.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>CIM ($\mu\text{g/mL}$)</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES Peuvent être utilisés comme agents solubilisants.</p> | | <p>PH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 67 : Oxyde de zinc

| | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Oxyde de zinc (Calamine) | 215-222-5 | R50 R53 | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Anti-prurigineux-Astringent | 1314-13-2 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | ZnO | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans le traitement de l'eczéma, de petites excoérations, comme écran total. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Efficacité non démontrée. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Souvent associé à l'Ichthammol. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Coloration noire en présence de glycérol et de lumière. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'acide hydrochlorique. Pratiquement insoluble dans l'eau et l'éthanol. | | | |
| PHEN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| | | | |

Annexe 68 : Peroxyde de dibenzoyle

| | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Peroxyde de dibenzoyle | 202-327-6 | R3 R7 R36 R43 | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Antiseptique/Kératolytique | 94-98-0 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C14H10O4 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Anti-acnéique Traitement des ulcères de décubitus | 2,5-10 20 (2x/j) | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Action antibactérienne contre Staphylococcus epidermidis et Propionibacterium acnes. Diminution de la flore cutanée et folliculaire dans les 48h qui suivent le début du traitement, mais amélioration clinique plus tardive. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Synergique avec l'erythromycine. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'acétone et le dichlorométhane. Peu soluble dans l'éthanol. Pratiquement insoluble dans l'eau. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Irritation cutanée en début de traitement surtout. Attention aux zones sensibles (yeux, bouche). Parfois, sécheresse cutanée, alopecie, oedème local, rougeur. Quelques cas d'hypersensibilité chez l'homme. | | | |

Annexe 69 : Peroxyde d'hydrogène

| | | | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------------------|--|--------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | | SOURCE | |
| Peroxyde d'hydrogène | | 231-766-0 | | R5 R8 R20 R22 R35 | | (MARTINDALE, 2007) | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | | | | |
| Antiseptique/Moussant Céruminolytique | | 1722-84-1 | | | | | |
| FORMULE CHIMIQUE | | H2O2 | | | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | | | | |
| Utilisé comme antiseptique, désinfectant et déodorant. | | | | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | | | | |
| Solution pour les plaies et ulcères Crème Solution de rinçage pour la bouche Céruminolytique | | 3 1-1,5 1,5 1 volume de solution à 6% diluée dans 3 volumes d'eau | | | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | | | | |
| A une faible activité antibactérienne, mais est actif contre les virus. Son action antibactérienne est due au relargage d'oxygène dans le milieu. L'activité antiseptique ne dure que le temps du relargage d'oxygène, et est donc très courte. Son activité antibactérienne est diminuée lors de présence de matière organique. L'action mécanique, par son effet moussant, est utile lors du nettoyage des plaies, plus que son action antiseptique faible. L'effermoussant est utilisé pour éliminer l'excès de cérumen dans les oreilles. | | | | | | | |
| SYNERGIE | | | | | | | |
| Incompatibles avec les agents réducteurs comme la matière organique, les agents oxydables, quelques métaux, les sels métalliques, les alcalins, les iodés, les permanganates, et autres agents oxydants forts. Les solutions ne doivent pas être conservées trop longtemps, car il elles perdent progressivement leur activité. | | | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | | | |
| Incompatibles avec les agents réducteurs comme la matière organique, les agents oxydables, quelques métaux, les sels métalliques, les alcalins, les iodés, les permanganates, et autres agents oxydants forts. Les solutions ne doivent pas être conservées trop longtemps, car il elles perdent progressivement leur activité. | | | | | | | |
| MICROORGANISME | | | | | | | |
| CMI (µg/mL) | | | | | | | |
| SOLUBILITE | | | | | | | |
| Soluble dans l'eau | | | | | | | |
| PH EN SOLUTION | | | | | | | |
| pH EN SOLUTION | | | | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | | | | |
| Les solutions très concentrées en peroxyde d'hydrogène provoquent des brûlures sur la peau et les muqueuses. Il faut éviter d'administrer le peroxyde d'hydrogène dans une cavité fermée à cause de la libération d'oxygène. | | | | | | | |

Annexe 70 : Peroxyde d'hydrogène urée

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Peroxyde d'hydrogene-urée (Carbamide peroxyde)</p> <p>CATEGORIE Céruminolytique/Agent moussant/Antiseptique</p> | <p>NUMERO EC 204-701-4</p> <p>NUMERO CAS 124-43-6</p> <p>FORMULE CHIMIQUE CH4N2O.H2O2</p> | <p>PHRASE DE RISQUE Non</p> | <p>SOURCE (MANSFIELD et al., 1997) (LOPEZ 2002) (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Le contact avec l'air et l'humidité provoque la réduction de cette substance en urée, eau et oxygène. L'effervescence provoquée par le relargage d'oxygène facilite l'évacuation des débris, ce qui peut être utile lors d'orte purulente. Utilisé pour blanchir les dents, désinfecter et ramollir le cérumen.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p style="text-align: center;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Léger effet antiseptique par action mécanique : effet mousse produit par la libération d'urée et d'oxygène. Est moins efficace que le bicarbonate de sodium pour son action céruminolytique.</p> | | <p>PH EN SOLUTION</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Toxicité potentielle sur l'oreille moyenne.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 71 : Peroxyde de zinc

| | | | |
|--|-------------------|--|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Peroxyde de zinc | 215-226-7 | Non | (MARTINDALE, 2007) (STROMBERG, 1984) (AGREN, CHVAPIL, FRANZEN, 1986) (WETTER et al., 1985) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | MICROORGANISME | |
| Antiseptique | 1314-22-3 | | |
| FORMULE CHIMIQUE | | SOLUBILITE | |
| OzZn | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé comme désinfectant et déodorisant des brûlures, des plaies, des ulcères et de lésions diverses. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| <p>Aurait des propriétés antimicrobiennes.</p> <p>Chez l'homme, l'application d'oxyde de zinc accélère la guérison des ulcères de jambes chez les diabétiques.</p> <p>Amélioration de l'épithélialisation de plaies partielles ou sur tout l'épaisseur de la peau chez le porc.</p> <p>Diminution de l'inflammation durant la formation du tissu de granulation lors d'utilisation sous pansement occlusifs.</p> | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| | | | |
| pH EN SOLUTION | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | | |

Annexe 72 : Petrolatum

| | | |
|--|--------------------------|-----------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | SOURCE |
| Petrolatum (Vaseline) | 232-373-2 | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | |
| Emollient; Onguent de base | 8009-03-8 | |
| | FORMULE CHIMIQUE | |
| | $C_{21}H_{42}n+2$ | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | |
| Peu absorbé par la peau. | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | |
| Crème émoullissante Emulsion topique Onguent | 10-30 4-25 > 100 | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | |
| SYNERGIE | | |
| Pas d'incompatibilité. Protéger de la lumière, de l'humidité et de la chaleur. | | |
| INCOMPATIBILITE | | |
| MICROORGANISME | | |
| CMI (µg/mL) | | |
| SOLUBILITE | | |
| Soluble dans le benzène, le chloroforme, l'éther, les dissulfides de carbone, les hexanes, et la plupart des huiles fixes et volatiles. Pratiquement insoluble dans l'acéfone, l'éthanol, la glycérine et l'eau. | | |
| pH EN SOLUTION | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | |
| Considéré comme non-irritant. Localement, de rares cas d'hypersensibilité sur la face chez l'adolescent sont répertoriés. Le pétrole blanc paraît être le moins allergisant. L'application répétée en région péri-nasale pourrait provoquer des pneumopathies. | | |

Annexe 73 : 2 phenoxyéthanol

| | | | |
|--|--------------------------|-------------------------|---|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| 2-phénoxyéthanol | 204-589-7 | R22 R36 | (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Antiseptique; Conservateur | 122-99-6 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | CSH10O2 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé comme conservateur avec de l'hydroxybenzoate et comme antiseptique avec de l'eau et du propylène glycol. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| Conservateur Antiseptise plaies, peau, muqueuses Désinfection plaies superficielles, brûlures, infections mineures de la peau et des muqueuses | 0,5-5 2 2-2,2 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| Actif contre les bactéries de l'espèce Pseudomonas aeruginosa, mais peu actif contre les autres bactéries Gram + et Gram - | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Incompatible avec les surfactants non-ioniques. Diminution de son activité vis-à-vis de Pseudomonas si présence de dérivés de la cellulose. | | | |
| MICROORGANISME | | CFU (µg/mL) | |
| Candida albicans | | 5400 | |
| Escherichia coli | | 3600 | |
| Pseudomonas aeruginosa | | 3200 | |
| Staphylococcus aureus | | 8500 | |
| SOLUBILITE | | | |
| Peu soluble dans l'eau, les huiles d'arachide et d'olive. Miscible dans l'alcool, l'acétone, et le glycérol blanc. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| pH=8 (solution aqueuse à 1%) | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Irritation si utilisé pur. Une solution à 10% n'est pas irritante pour la peau chez le lapin, et une solution à 2% n'est pas irritante pour les yeux chez le lapin. | | | |

Annexe 74 : Phényléphrine

| | | | |
|---|--|-------------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Phényléphrine | 200-424-8 | Non | (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Alpha-agoniste | 59-42-7 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₉ H ₁₃ NO ₂ | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans les traitements avec anesthésiques locaux. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| A une action plus longue que la noradrénaline. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| Synergie avec les anesthésiques locaux. | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Protéger de la lumière. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/ml) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Peu soluble dans l'eau et l'alcool, moyennement soluble dans le méthyl alcool. Se dissout dans les acides minéraux dilués et les solutions d'hydroxydes alcalins. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Même avec un dosage à 10%, des effets systémiques comme une tachy- ou bradycardie ont été observés après instillation dans l'œil chez l'homme. Parfois irritation locale. Eviter chez les patients glaucomeux ou sous IMAO. | | | |

Annexe 75 : Poloxamer

| | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Poloxamer | | | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Agent dispersant/émulsifiant/Solvant/Agent mouillant | 9003-11-6 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Ils sont utilisés comme agents émulsifiants des solutions huileuses intra-veineuses, solvants et stabilisateurs de sirops, agent mouillant, et dans les crèmes, gels et suppositoires. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Les poloxamères sont des copolymères de poly-oxyéthylène et de poly-oxy-propylène. Un segment est hydrophile alors que l'autre est hydrophobe. Tous les poloxamères ont une composition chimique identique. Le chiffre qui les suit (ex poloxamer 184) diffère avec la proportion relative des 2 composants. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Poloxamer 188 est incompatible avec les phénols et les parabènes. | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'eau et l'éthanol 95%. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| 5-7,4 dans une solution aqueuse à 2,5% | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Non toxique, non irritant, inerte. Aucune irritation ni aucune sensibilisation lors d'application de solutions à 5% et 10% sur les yeux/les genoux et la peau de chiens. | | | |

Annexe 76 : Polyéthylène glycol

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Polyéthylène glycol PEG</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Agent mouillant</p> | <p>NUMERO EC</p> <p></p> <p>NUMERO CAS</p> <p>25322-68-3</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C_{2n}H_{4n+6}O_{n+2}</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p></p> | <p>SOURCE</p> <p>(WILCKE, 1988) (MCCUTCHEONS, 2004) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Famille de molécules de transport</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p></p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Se dissout dans l'eau pour former une solution transparente.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Ne se dégrade pas lors de son entreposage. Ne résiste pas à la croissance des moisissures.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> <p></p> | |
| <p>SYNERGIE</p> <p></p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>En général pas d'irritation cutanée. Quelques réactions allergiques chez l'homme. Rares cas d'intoxications sévères chez des patients gravement brûlés ou en insuffisance rénale sévère: éviter l'application sur les brûlures ou les plaies.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec certains agents colorants. Certains antibiotiques sont incompatibles avec le polyéthylène glycol (pénicillines, bacitracine) : leur activité antibactérienne est alors réduite.</p> | | <p></p> | |

Annexe 77 : Polysorbate 80

| | | | |
|---|---|---|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Polysorbate 80</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Surfactant non ionique, Céruminolytique, Emulsifiant</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>9005-65-6</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C84H124O26</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> | <p>SOURCE</p> <p>(MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé comme céruminolytique contre les bouchons de cérumen.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Dispersible dans l'eau, l'alcool déshydraté, l'éthyl acétate, le méthylalcool. Pratiquement insoluble dans la paraffine, les huiles.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Augmente l'absorption de molécules liposolubles. Permet d'émulsifier des solutions type huile dans eau, notamment les huiles essentielles et les vitamines. A des propriétés surfactantes.</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Augmente l'absorption des molécules liposolubles. Quelques cas d'hypersensibilité lors d'injection chez l'homme.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Protéger de la lumière.</p> | | | |

Annexe 78 : Potassium sorbate

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Potassium Sorbate</p> <p>CATEGORIE Conservateur</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>NUMERO CAS 580-00-1</p> <p>FORMULE CHIMIQUE C₈H₇KO₂</p> | <p>PHRASE DE RISQUE R36 R38</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé comme conservateur dans les préparations entérales, la nourriture et les cosmétiques.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p style="text-align: right;">CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION Conservateur</p> | | <p>SOLUBILITE Très soluble dans l'eau. Peu soluble dans l'alcool.</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%) 0,1-0,2</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES Propriétés antifongiques et antibactériennes.</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE Irritant parfois, quelques dermatites de contact.</p> | |
| <p>SYNERGIE Synergie avec les autres conservateurs ou glycols.</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE Protéger de la lumière. Activité diminuée avec l'augmentation du pH (perte de l'activité antibactérienne si pH>8). Perte de l'activité antimicrobienne en présence de surfactants non ioniques et de plastiques.</p> | | | |

Annexe 79 : Povidone-iodine

| | | | |
|--|--|------------------------------|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | |
| Povidone-iodine | | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | |
| Antiseptique | | 25855-41-8 | |
| | | FORMULE CHIMIQUE | |
| | | $(C_6H_9NO)_n \cdot (I_2)_m$ | |
| PHRASE DE RISQUE | | | |
| | | | |
| SOURCE | | | |
| (MARTINDALE, 2007) (AMBER, SWAIN, 1984) | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Soluble dans l'eau, l'éthanol Insoluble dans l'acétone. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| pH= 1,5 à 5 dans une solution à 10%. | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| Ne jamais utiliser de scrubs, car contiennent des détergents très irritants pour les plaies. | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | |
| Flush otite bactérienne (MARTINDALE, 2007) | | 1-9 | |
| Flush otite (BLUMSTEIN, 2008) | | 0,006 | |
| Majorité des solutions du commerce | | 4-10 | |
| Bain de bouche | | 1 | |
| Lavage vaginal | | 10 | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisée pour irriguer les conduits auditifs lors d'otite. | | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| La povidone iodine relargue progressivement de l'iode qui agit contre les bactéries, virus, champignons, protozoaires et spores. La povidone iodine ne lâche pas autant que l'iode et n'a pas d'odeur désagréable. Cependant, elle n'a pas d'autre avantage dans le traitement des plaies par rapport au dérivés iodés inorganiques. Son effet résiduel est de 4-6 heures, et la population bactérienne repousse complètement la zone désinfectée en 8h : des application quotidiennes sont nécessaires. Une concentration à 5% serait inefficace contre la prévention d'infection à Staphylocoques aureus chez le chien. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| L'action antimicrobienne est diminuée avec un pH qui augmente. Risques d'explosion lors de mélange avec du peroxyde d'hydrogène. Protéger de la lumière. L'activité antiseptique est fortement diminuée par la présence de composés organiques (pus etc...) | | | |

Annexe 80 : Prilocaine

| | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Prilocaine | NUMERO EC 211-957-0 | PHRASE DE RISQUE Non | SOURCE (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE Anesthésique local | NUMERO CAS 721-50-6 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE C13H20N2O | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé avec la lidocaïne dans une mixture eutectique. | | | |
| UTILISATION Mixture eutectique | CONCENTRATION (%) 2,5 | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | |
| Le temps d'application de la mixture eutectique est long, de l'ordre de quelques heures. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | |
| | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Très soluble dans l'eau et l'éthanol. Peu soluble dans l'acétone. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| | | | |

Annexe 82 : Propane-1,2-diol

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Propane-1,2-diol (Propylène Glycol)</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Conservateur, Antiseptique, Humectant, Kératolytique, Solvant, Céraminolytique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>200-338-0</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>57-55-6</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C₃H₈O₂</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) (HOEPRNER, RENG, SCHMIDT, 2002) (MANSFIELD, 1988) (JACOBSON, 2002) (MERCHANT, 1994) (WILCKE, 1988) (HARVEY, HARARI, DELAUCHE, 2002)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Très utilisé car meilleur solvant et conservateur que la glycérine. Peut dissoudre de très nombreuses molécules pharmacologiques.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>Conservateur Agent mouillant Solvant Traitement des tryphobyses</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Soluble dans l'acétoène, le chloroforme, l'éthanol (95%), la glycérine et l'eau. Soluble dans l'éther (1 pour 6). Insoluble dans les huiles minérales, ou fixes. Peut dissoudre certaines huiles essentielles.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPIQUES</p> <p>Action antiseptique équivalente à celle de l'éthanol. Vis-à-vis des moisissures, son action est équivalente à celle de l'éthanol. Pouvoir céraminolytique supérieur à celui de la glycérine mais inférieur à celui du docosate sodique.</p> | | <p>PH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Peu irritant en général, mais plus irritant que la glycérine. Provoque une acanthose et hyperkératose sans signe inflammatoire histologique : Augmentation de l'index mitotique épidermique. Cytotoxique lorsque l'apoptose se fait directement dans l'oreille moyenne ou interne. Cytotoxicité rare, mais démontrée chez le cochon d'Inde. Il ne faut pas employer une solution pure de propylène glycol comme solution auriculaire. Pas de tératogénicité, ni de mutagénicité chez les animaux.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> <p>Incompatible avec certains réactifs oxydants comme le permanganate de potassium.</p> | | | |

Annexe 83 : Propane-2-ol

| | | |
|--|--------------------------|-----------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | SOURCE |
| Propane-2-ol (Alcool isopropylique) | 200-861-7 | (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2008) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | (AMBER, SWAIN, 1994) |
| Antiseptique/Solvant | 87-63-0 | |
| | FORMULE CHIMIQUE | |
| | C3H8O | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | |
| Activité désinfectante décroissante au cours du temps, peu utilisé lors de traitement à long terme. | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | |
| Topique désinfectant | 50-70 (solution aqueuse) | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | |
| Bactéricide plus efficace à 70% que l'éthanol à 95%. Activité bactéricide croissante avec une concentration proche de 100%. Inactif contre les spores bactériennes. | | |
| SYNERGIE | | |
| | | |
| INCOMPATIBILITE | | |
| Incompatible avec les agents oxydants comme le peroxyde d'hydrogène et l'acide nitrique, avec les sels comme le chlorure de sodium, le sulfate de sodium, ou avec l'hydroxyde de sodium. | | |
| MICROORGANISME | | |
| CMI (µg/mL) | | |
| SOLUBILITE | | |
| Miscible avec le benzène, le chloroforme, l'éthanol, l'éther, la glycérine, l'eau. Soluble dans l'acétone. Insoluble dans les solutions à vec des sels. | | |
| pH EN SOLUTION | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | |
| Lentement absorbé par la peau saine. Une application prolongée peut provoquer des symptômes cardiaques et/ou nerveux, et des brûlures ont été décrites chez les bébés. Le produit peut être irritant localement. Eviter le contact avec les yeux. | | |

Annexe 84 : Proxymétacaïne

| | | | |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | SOURCE | |
| Proxymétacaïne (Proparacaine hydrochloride) | 207-884-9 | (MARTINDALE, 2007) | |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Anesthésique local. | 499-87-2 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C16H26N2O3 | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisé dans les gouttes oculaires comme anesthésique local de surface. | | | |
| UTILISATION | CONCENTRATION (%) | MICROORGANISME | CMI (µg/mL) |
| Solution à appliquer lors du nettoyage douloureux de l'oreille Anesthésique local oculaire | 0,5 0,5 | | |
| PROPRIETES TYPIQUES | | | |
| Son potentiel anesthésique est équivalent à celui de la tétracaïne. L'anesthésie de surface est obtenue au bout de 20 secondes et dure 15 minutes ou plus. | | | |
| SOLUBILITE | | | |
| Très soluble dans l'alcool déshydraté. Soluble dans l'eau, le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'éther. | | | |
| pH EN SOLUTION | | | |
| pH= 5,7-6,4 dans une solution à 1%. | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Protéger de la lumière. | | | |

Annexe 86 : Succinate de dilithium

| | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | SOURCE (MARTINDALE, 2007) |
| Succinate de dilithium | | 240-248-9 | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | |
| Anti-séborrhéique | | 16390-09-8 | | PHRASE DE RISQUE Non |
| | | FORMULE CHIMIQUE C ₄ H ₈ O ₄ .xLi | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | | |
| Utilisé dans le traitement de la séborrhée chez l'Homme. | | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | |
| Crème anti-séborrhéique | | 8 | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | |
| Le succinate de lithium a des propriétés anti-inflammatoires lors d'application topique. | | | | |
| SYNERGIE | | | | |
| Il est souvent associé dans les crèmes avec le sulfate de zinc. | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | |
| MICROORGANISME | | CMI (µg/mL) | | |
| | | | | |
| SOLUBILITE | | | | |
| SOLUBLE | | | | |
| PH EN SOLUTION | | | | |
| pH | | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | | |
| Peut aggraver l'état des personnes présentant un psoriasis. | | | | |

Annexe 87 : Sulfate de sodium et de dodécyle

| | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|--|---------------|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Sulfate de sodium et de dodécyle (Sodium lauryl sulfate) | | 205-788-1 | | | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | MICROORGANISME | |
| Emulsifiant;Détergent;Agent mouillant;Céruminolytique;Antiseptique | | 151-21-3 | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | FORMULE CHIMIQUE | | SOLUBILITE | |
| Utilisé dans la désinfection des plaies et dans la dissolution des bouchons de cérumen. Utilisé aussi dans les shampoings, les dentifrices et les gels douche. | | C12H25O4S Na | | | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | pH EN SOLUTION | |
| | | | | | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| Agitait sur la membrane cellulaire en entraînant une fuite cellulaire d'enzymes, de coenzymes et de métabolites intermédiaires. Agent tensio-actif anionique, bactériostatique vis-à-vis de quelques bactéries Gram + (action plus marquée en milieu acide). Inactif vis-à-vis des bactéries Gram -. Son action mouillante et détergente s'applique aussi bien en milieux acide qu'alcalin. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | INCOMPATIBILITE | |
| Potentialise l'action fongicide de certaines substances comme les sulfamides et le sulfathiazole. | | | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| Incompatible avec les surfactants cationiques, avec les sels d'ions métalliques (aluminium, zinc, etc.), les sels alcalins et avec les acides dont le pH est inférieur à 2,5. Forme des précipités avec les sels de potassium. Mais compatible avec les acides dilués et les ions calcium et magnésium. | | | | | |

Annexe 88 : Tétracaïne chlorhydrate

| | | | |
|---|--|--|--------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | NUMERO EC | PHRASE DE RISQUE | SOURCE |
| Tétracaïne, chlorhydrate | 205-248-5 | Non | (MILCKE, 1988) (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE | NUMERO CAS | | |
| Anti-prurigineux-Anesthésique local | 138-47-0 | | |
| | FORMULE CHIMIQUE | | |
| | C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ .ClH | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | | |
| Utilisée pour diminuer la douleur et le prurit des otites externes. Utilisé comme anesthésique oculaire, buccal en spray, de surface. | | | |
| UTILISATION | | MICROORGANISME | |
| Anesthésique oculaire Anesthésique topique Anesthésique de surface | | CMI (µg/mL) | |
| CONCENTRATION (%) | | SOLUBILITE | |
| 0,5-1 0,5-1 4 | | Très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol. Insoluble dans l'éther et le benzène. | |
| PROPRETES TYPQUES | | | |
| Durée d'anesthésie plus longue que dans une mixture eulctique de lidocaïne et de prilocaïne. La tétracaïne peut être encapsulée dans des liposomes. Elle est un très bon anesthésique de surface. | | | |
| SYNERGIE | | | |
| | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |
| Protéger de la lumière. | | | |
| | | PH EN SOLUTION | |
| | | pH = 4-5,5 dans une solution aqueuse de 1% | |
| | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | Lois d'application sur une surface trop vascularisée, inflammée ou lésée, il existe un risque de toxicité systémique. Localement, apparition d'érythème possible, d'œdème ou de prurit plus rarement. | |

Annexe 89 : Thymol

| | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|--|--|
| NOM DE LA MOLECULE | | NUMERO EC | | SOURCE | |
| Thymol | | 201-944-8 | | (HOEPPNER, REING, SCHMIDT, 2002) (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006) | |
| CATEGORIE | | NUMERO CAS | | PHRASE DE RISQUE | |
| Antiseptique/Anti-oxydant | | 89-83-8 | | R22 R34 R51 R63 | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | FORMULE CHIMIQUE | | MICROORGANISME | |
| | | C10H14O | | CMI (µg/mL) | |
| UTILISATION | | CONCENTRATION (%) | | SOLUBILITE | |
| Anti-oxydant. Utilisé comme antifongique ouaté sous forme de poudre. | | 0,01 | | Soluble dans le chloroforme, l'éthanol, l'éther, l'acide acétique glacial, l'huile d'olive. Très soluble dans les huiles essentielles, les graisses. Moyennement soluble dans la glycérine. Peu soluble dans l'eau. | |
| PROPRIETES TYPQUES | | | | pH EN SOLUTION | |
| Le thymol est un agent phénolé, antiseptique avec une activité bactéricide et fongicide. Cette activité antimicrobienne a été testée contre 8 huit bactéries in vitro. L'action inhibitrice n'a pas été relevée sur l'ensemble des bactéries, mais un effet synergique a été noté en combinaison avec l'eugenol et le carvacrol. Son activité désinfectante est supérieure à celle du phénol. | | | | | |
| SYNERGIE | | | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| Thymol favorise la pénétration in vitro de nombreux principes actifs comme le pivoxicam, le propranolol eib.. | | | | Irritation cutanée locale possible. Eviter le contact avec les yeux. | |
| INCOMPATIBILITE | | | | | |
| Inactivation par les substances organiques comme les protéines. Altération importante du thymol avec la lumière. Protéger de la chaleur et de l'humidité. Incompatible avec l'iode, les agents alcalins et oxydants. Se liquéfie ou forme des pâtes avec le menthol, le phénol. | | | | | |

Annexe 90 : Triclosan

| | | | |
|--|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| NOM DE LA MOLECULE Triclosan | NUMERO EC 222-182-2 | PHRASE DE RISQUE R36 R38 R50 | SOURCE (MARTINDALE, 2007) |
| CATEGORIE Antiseptique | NUMERO CAS 5380-34-5 | | |
| FORMULE CHIMIQUE C ₁₂ H ₇ Cl ₃ O ₂ | | | |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES Utilisé dans les savons, crèmes, solutions pour désinfecter la peau, les plaies. | | | |
| UTILISATION Désinfectant cutané | CONCENTRATION (%) 0,2 | MICROORGANISME CMI (µg/mL) | |
| PROPRIETES TYPQUES Antiseptique actif contre les champignons, les bactéries Gram- et la plupart des Gram- sauf Pseudomonas. | | | |
| SOLUBILITE Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans l'éthanol, l'acétone. Très peu soluble dans les dérivés du pétrole. | | | |
| PHEN SOLUTION | | | |
| TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | | | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE Protéger de la lumière. | | | |

Annexe 91 : Trometamol

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Trometamol</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Agent alcalin</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>201-064-4</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>77-86-1</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>CH₃NO₃</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>Non</p> | <p>SOURCE</p> <p>(MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé dans le traitement des acidoses métaboliques par voie parentérale.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> <p>Très soluble dans l'eau. Moyennement soluble dans l'alcool. Très peu soluble dans l'éthyl acétate.</p> | |
| <p>PROPRIETES TYPQUES</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> <p>pH= 10-11,5 dans une solution à 5%</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Lors d'injection IV : Irritation locale possible, spasme veineux, phlébités.</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 92 : Tyloxapol

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p>NOM DE LA MOLECULE Tyloxapol</p> <p>CATEGORIE Surfactant non ionique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>NUMERO CAS 28301-02-4</p> <p>FORMULE CHIMIQUE (C₁₂H₂₅O₂)_nOH</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> | <p>SOURCE (MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé comme nettoyant pour lentilles de contact et dans les inhalations comme mucolytique contre les sécrétions bronchiques tenaces. Excipient pour aérosolthérapies et solutions antibactériennes lors d'irrigations articulaires ou d'infections osseuses.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>PROPRETES TYPQUES</p> | | <p>pH EN SOLUTION</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |

Annexe 93 : Urée

| | | | |
|---|-------------------------|--|--------------------|
| NOM DE LA MOLECULE | Urée | NUMERO EC | 200-315-5 |
| CATEGORIE | Hydratant/Kératolytique | NUMERO CAS | 57-13-6 |
| | | FORMULE CHIMIQUE | CH4N2O |
| | | PHRASE DE RISQUE | Non |
| | | SOURCE | (MARTINDALE, 2007) |
| APPLICATION POUR LES TOPIQUES | | MICROORGANISME | CMI (µg/ml) |
| Utilisée dans le traitement d'ichtyose, d'hyperkératose. | | | |
| UTILISATION | | SOLUBILITE | |
| Traitement de l'ichtyose ou de l'hyperkératose | 5-25 | Très soluble dans l'eau. Soluble dans l'éthanol. Insoluble dans le dichlorométhane, l'éther et le chloroforme. | |
| PROPRIETES TYPQUES | | pH EN SOLUTION | |
| L'urée favorise l'hydratation de la peau en plus de son action kératolytique. | | TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE | |
| | | Parfois irritant. | |
| SYNERGIE | | | |
| INCOMPATIBILITE | | | |

Annexe 94 : Xylène

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>NOM DE LA MOLECULE</p> <p>Xylène</p> <p>CATEGORIE</p> <p>Solvant;Céraminolytique</p> | <p>NUMERO EC</p> <p>215-635-7</p> <p>NUMERO CAS</p> <p>1330-20-7</p> <p>FORMULE CHIMIQUE</p> <p>C8H10</p> | <p>PHRASE DE RISQUE</p> <p>R10 R20 R21 R38</p> | <p>SOURCE</p> <p>(MARTINDALE, 2007)</p> |
| <p>APPLICATION POUR LES TOPIQUES</p> <p>Utilisé pour dissoudre les bouchons de cérumen.</p> | | <p>MICROORGANISME</p> <p>CMI (µg/mL)</p> | |
| <p>UTILISATION</p> | | <p>SOLUBILITE</p> | |
| <p>CONCENTRATION (%)</p> | | <p>PHEN SOLUTION</p> | |
| <p>PROPRETES TYPQUES</p> | | <p>TOXICITE LORS D'APPLICATION TOPIQUE</p> <p>Toxicité équivalente à celle du benzène. Ne pas appliquer lors de perforation tympanique.</p> | |
| <p>SYNERGIE</p> | | | |
| <p>INCOMPATIBILITE</p> | | | |